Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke

Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

# ZUR COCHLEÄREN RESORPTIONSKINETIK DER ANIONEN CHLORID ($^{36}Cl^-$) UND PERTECHNETAT ($^{99m}TcO_4^-$) NACH APPLIKATION IN DEN PERILYMPHRAUM (MEERSCHWEINCHEN)

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Peter Schunck

aus Bochum

Würzburg, den 1. Juli 1981

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke

Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

# ZUR COCHLEÄREN RESORPTIONSKINETIK DER ANIONEN CHLORID ($^{36}Cl^-$) UND PERTECHNETAT ($^{99m}TcO_4^-$) NACH APPLIKATION IN DEN PERILYMPHRAUM (MEERSCHWEINCHEN)

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Peter Schunck

aus Bochum

Würzburg, den 1. Juli 1981

| | |
|---|---|
| Referent: | Prof. Dr. W. Kley |
| Korreferent: | Prof. Dr. W. Waller |
| Dekan: | Prof. Dr. K.-H. Wulf |

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Mutter in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0027

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung | 1 |
| | 1. Das Innenohr - bezüglich Vaskularisation und Flüssigkeitsräumen | 1 |
| | 2. Zu bisherigen Radionuclid-Untersuchungen am Innenohr | 12 |
| II. | Fragestellung dieser Arbeit | 16 |
| | 1. Allgemeines | 16 |
| | 2. Anionen als Radiotracer am Innenohr | 17 |
| | 3. Versuche zur Beeinflussung der Tracerkinetik | 22 |
| III. | Präparatives | 27 |
| | 1. Vorbereitung der Tiere zum Experiment | 27 |
| | 2. Tracerbeladung und Wiederverschluß der Cochlea | 27 |
| IV. | Meßtechnisches | 29 |
| | 1. Physikalisch-chemische und biologische Daten der verwendeten Radionuclide | 29 |
| | 2. Ansatz und Dosierung der Tracer-Substitutionslösung - Strahlenschutz und Abschirmung | 33 |
| | 3. Apparative Ausrüstung zur ß- und $\gamma$- Messung - Diskussion meßtechnischer Probleme | 35 |
| V. | Eigene Experimente | 44 |
| | 1. Allgemeines | 44 |
| | 2. Skizzierung der Auswertungsversuche | 46 |
| | 3. Zu den Experimenten mit Chlor-36 | 52 |
| | 4. Zu den Experimenten mit Technetium-99m | 55 |
| | 5. Tabellarische Übersichten | 59 |

Seite

VI. Diskussion 88

1. Résumé aus den bisherigen Experimenten 88

2. Aspekte zu weiteren Experimenten 98

VII. Zusammenfassung 101

VIII. Literaturverzeichnis 104

# I. EINLEITUNG

## 1. Das Innenohr - bezüglich Vaskularisation und Flüssigkeitsräumen

Unsere morphologischen Kenntnisse des Innenohres sind in den letzten Jahren dank der Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie nahezu zur Vollkommenheit geführt worden. Moderne Handbuchartikel informieren am zweckmäßigsten über den Kenntnisstand (Berendes, Link, Zöllner 1979/1980).

Zur Hinführung auf unsere experimentellen Fragestellungen sei zur Morphologie nur kurz rekapituliert. Das Innenohr (Labyrinth) des Säugers ist in der Regel voll in den massiven Knochen des Felsenbeines eingelagert. Eine dreischichtige harte Knochenkapsel umschließt das häutige Labyrinth, das aus einem phylogenetisch älteren Teil, dem statischen Organ, und einem jüngeren Teil, dem Hörorgan, der Cochlea, besteht. Gewissermaßen mechanisch und biochemisch gepuffert, ist das in sich geschlossene Endolymphsystem mit sämtlichen Sinnesorganen wie Bogengängen und Ampullen, Utriculus und Sacculus, sowie dem Ductus cochlearis, im Perilymphmilieu aufgehängt. Die Perilymphräume ihrerseits sind als aufgeweitete Bindegewebsspalten zu verstehen (Franke 1979). Sie sind von lockerem mesenchymalem Bindegewebe, das zugleich das Endost darstellt - in der Cochlea das Ligamentum spirale - umschlossen, sind also letztlich allseits zum Interstitium hin offen. Spezialisierte, der Sekretion oder Resorption dienende Strukturen lassen sich nicht nachweisen.

Dementsprechend zeigt sich die Perilymphe als eine lediglich eiweiß-, oder allgemeiner hochmolekularen-arme interstitielle Flüssigkeit, die bezüglich ihrer Hauptelektrolyte etwa dem Serumwasser entspricht. Der Endolymphraum hingegen ist durch mehr oder weniger differenzierte Epithelien mit Schlußleisten und Basalmembranen sehr dicht gegen seine Umgebung isoliert. In zumindest zwei Parametern unterscheidet sich das Endolymphmilieu wesentlich von der Perilymphe:

im Reichtum an sauren Mucopolysacchariden und in einem praktisch intrazellulären Natrium/Kalium-Verhältnis. Wie unzählige elektrophysiologische Arbeiten belegen, sind dies unabdingbare Voraussetzungen für die Innenohrpotentiale, und damit für das Funktionieren der Sinnensorgane.

Hochspezialisierte Epithelien, insbesondere in der Stria vascularis und im Planum semilunatum, aber auch im Sulcus internus und Sulcus externus sowie in der Wandung des subduralen Saccus weisen die für energiefordernde aktive Transport-, Sekretions- und Resorptionsleistungen erforderlichen Strukturen auf. Immer mehr erweist sich, daß gerade die Sonderepithelien der Stria vascularis sehr empfindlich auf Sauerstoffmangel und chemische Noxen reagieren und bei Innenohrstörungen teilweise früher als das Corti-Organ zu Schaden kommen. Generell ist festzustellen, daß die phylogenetisch jüngere und bezüglich der Informationsverarbeitung anspruchsvollere Cochlea auf Noxeneinwirkung empfindlicher reagiert als das statische Organ.

Aus diesem Grunde, und weil sie via Rundes (und Ovales) Fenster experimentell relativ leicht und ohne nennenswerte Traumatisierung des Sinnesorgans zugänglich ist, werden morphologische, insbesondere aber funktionelle Untersuchungen bevorzugt an der Cochlea vorgenommen. Bei einigen Labortieren - in idealer Weise beim Meerschweinchen - liegt die Cochlea mitsamt dem Mittelohrapparat mehr oder weniger frei in einer großen Knochenblase, der Bulla. Beim Meerschweinchen ist die knöcherne Cochlea - 4 1/2 Windungen, gegenüber 2 1/2 beim Menschen - auf gesamter Länge frei zugänglich, ein Grund, weshalb etwa 90 % aller Innenohrexperimente an dieser Tierspezies gemacht sind.

Für Funktion und Leistungsfähigkeit des Innenohres sowie für Umfang und Verlauf von Noxenwirkungen spielt die Innenohrdurchblutung die zentrale Rolle. Da aber das Corti-Organ selbst sowie einige cochleäre Hilfsstrukturen (die Tectorialmembran, die Zona pectinata der Basilarmembran, die Reissnersche Membran)

keine eigene Gefäßversorgung besitzt, verdienen die Innenohrflüssigkeiten in ihren nutritiven Funktionen und bezüglich ihrer Transporteigenschaften gleichfalls hohe Beachtung.

Auf die Themen Vaskularisation des Innenohres und Innenohrflüssigkeiten sei daher noch etwas eingegangen, wobei insbesondere die Verhältnisse bei Mensch und Meerschweinchen berücksichtigt sind.

Untersuchungen über den topografischen Verlauf der Innenohrgefäße stammen von Axelsson (1968, 1971, 1978), Hawkins (1972), Lawrence (1971 - 1973) und Ritter (1974), über die elektronenmikroskopische Feinstruktur der Gefäße von Jahnke (1972, 1973, 1975), Kimura (1974) sowie Duvall(1971). Um die systematische vergleichende Morphologie der Innenohrgefäße zahlreicher Säugerarten hat sich Axelsson besondere Verdienste erworben. Für Mensch und Meerschweinchen fand er eine insbesondere im Kapillarbereich prinzipiell ähnliche Vaskularisation.

Die Blutversorgung des Innenohres leistet die Arteria labyrinthi, die als Gefäß des Hirnkreislaufes meist von der A. cerebellaris inferior anterior, aber auch von der A. basilaris direkt, oder von anderen Hirngefäßen ausgehen kann und mitunter gedoppelt ist. Jedenfalls darf die A. labyrinthi nach modernen Erkenntnissen zumindest funktionell als Endarterie angesehen werden. Das heißt, gelegentlich gefundene oder behauptete Anastomosen zu Knochen- und Schleimhautgefäßen des Mittelohres (siehe dazu Koburg 1979), also dem A.-carotis-externa-System, oder die nervenbegleitenden meningealen Gefäße im Modiolus können jedenfalls keinen nennenswerten Beitrag zur Innenohrdurchblutung liefern. Die Hauptzweige der A. labyrinthi sind die A. vestibularis anterior, die A. vestibulo-cochlearis und die A. spiralis modioli.

Das Bauprinzip der Cochleagefäße ist übersichtlich: Die Gefäße liegen in einem dreidimensionalen Raum. Es lassen sich Gefäße, die einen spiralartigen Verlauf nehmen, von solchen mit radiärer Richtung unterscheiden, was sowohl für den arteriellen als auch venösen Bereich zutrifft. Des weiteren ist eine scharfe Trennung arterieller Zu- und venöser Abflüsse zu den Kapillargebieten vorhanden, wobei erstere zentrifugal über die Scala vestibuli, letztere zentripetal über die Scala tympani verlaufen. Diese räumliche Trennung betrifft sowohl die terminale Strombahn der lateralen Wand, als auch die der Lamina spiralis ossea. Alle Arterien der Cochlea weisen streckenweise mehr oder weniger bogen- oder schlingenförmige Verläufe auf, welche in regelrechte Konvolutbildungen im Bereich des Anfangs der radiären Arterien bzw. Arteriolen übergehen. Eine wesentliche Funktion dieser Konvolute besteht in einer Dämpfung der arteriellen Pulswelle (Ritter 1974, Kimura 1974). Die terminalen Gefäßgebiete des Ligamentum spirale und der Lamina spiralis ossea sind voneinander durch die avasculäre Zona pectinata der Basilarmembran getrennt. Insgesamt sind sechs typische Kapillargebiete zu erkennen: im Modiolus, im Bereich der Lamina spiralis ossea, im Limbus spiralis, im Ligamentum spirale, in der Prominentia spiralis und in der Stria vascularis.

Auf einige bemerkenswerte Fakten zur Innenohrdurchblutung sei noch hingewiesen: Im Vergleich zu echt "peripheren" Strombahnen sind die Cochleagefäße als muskelschwach zu bezeichnen. Anatomisch, sowie nach Hypotonie- und Hämorrhagie-Versuchen gehören sie zur zentral regulierten Strombahn. Soweit glatte Muskulatur und adrenerge Innervation vorhanden - das ist z. B. bis zum inneren Spiralgefäß der Zona arcuata der Basilarmembran der Fall - sind zugleich alle Reaktionen "peripherer" Gefäße möglich. Eine Sympathektomie wirkt dementsprechend durchblutungsfördernd. In lockerem Mesenchymverband besitzen praktisch alle Gefäße, die dem Perilymphraum anliegen, breite perivasculäre Spalten, was auf Filtrationsleistungen hinweist. Verschiedentlich verlaufen in der Scala tympani der Basiswindung Gefäße frei radiär vom Modiolus

zur Außenwand; im Vestibularbereich kommen derartige freilaufende Gefäße sogar häufiger vor (Schreiner 1966). Im Plexus cochlearis des Modiolus und im Bereich der Basilarmembran finden sich Gefäße mit gefenstertem Endothel. Die Endothelzellen geben nach Höhe, Anzahl und Filamentmenge einen Eindruck von der metabolisch, toxisch und humoral möglichen Steuerung der Kapillardurchblutung, d. h. der möglichen Konsequenz von Endothelschwellungen. Die Stria vascularis besitzt das dichteste Kapillarnetz und versorgt direkt ein dreischichtiges Spezialepithel, dessen Zellen ohne perivasculären Spalt anliegen. Die stets dicht mit Erythrozyten gefüllten Gefäße scheinen langsam durchströmt zu werden (ca. 1,2 µm/sec?) und haben nur dünnes aber zellreiches Endothel.

Den rasch durchströmten (bis 1,75 mm/sec ?) Kapillaren der Zona arcuata, d. h. der Partie der Basilarmembran, die genau mit ihrer dünnsten Stelle unter dem Corti-Tunnel liegt, kommt für die Versorgung des Corti-Organs die weitaus größte Bedeutung zu.

Das Fließmuster in Innerem und Äußerem Spiralgefäß konnte intravitalmikroskopisch studiert werden (Lawrence 1971). Infolge ihrer Kleinheit (Durchmesser 5 µm bis maximal 7 um) ist die Existenz dieser Gefäße noch nicht für alle Säugerspezies gesichert nachgewiesen. Früher als "avasculäre Kanäle" bezeichnete erythrozytenfreie Kapillaren finden sich verschiedentlich im Limbus spiralis und in der Lamina spiralis; ihre Häufung ist ein erster Hinweis auf eine Mangeldurchblutung.

Wichtig ist nun die Möglichkeit der Blutstromregulierung in der Cochlea. Man kann zwei Prinzipien unterscheiden: In der terminalen Strombahn ist auf Grund des Fehlens glatter Gefäßmuskulatur (Hawkins 1972, Lawrence 1971, Ritter 1974) nur eine humorale Regulation denkbar, so z. B. durch Quellzellen im Endothel der Kapillaren oder durch Pericyten (Rouget-Zellen), deren Herkunft noch nicht eindeutig geklärt ist. Eine Regulation durch Vasomotion ist dort gegeben, wo die Gefäße glatte Muskulatur zeigen, also an allen Arterien, auch an den Schlingengefäßen. Hier wäre eine neurale Beeinflussung denkbar.

Grundsätzlich wird heute angenommen, daß die Innenohrdurchblutung in enger Beziehung zur Hirndurchblutung steht, die einer autonomen Regulation unterliegt (Bayliss-Effekt). Die Reizschwelle der Hirngefäße liegt erheblich höher als die peripherer Gefäße. Die Hirndurchblutung und damit die Innenohrdurchblutung spricht am stärksten auf Änderungen des $O_2$- und $CO_2$-Partialdruckes an. Therapeutische Versuche der Verbesserung der Innenohrdurchblutung nehmen auf diese bekannten morphologisch-funktionellen Fakten Rücksicht (Schnieder 1974, Beck 1977).

Wenn eine neurale Regulation des Blutstroms im Innenohr möglich ist, so muß diese auch morphologisch nachweisbar sein. Nach heutiger Ansicht gibt es neben der efferenten und afferenten sensorischen Innervation im Innenohr zwei Systeme autonomer Fasern:

Erstens, um die Arteria basilaris und weiter peripher um die Arteria labyrinthi und deren Äste findet sich ein ausgedehntes Netzwerk adrenergischer Fasern, das allerdings im Modiolus allmählich schwindet und an der Habenula perforata am weitesten peripher nachweisbar ist. Noch weiter peripher werden keine Fasern um die Blutgefäße mehr gefunden, so daß die vaskulären Netzwerke des Limbus spiralis, des Ligamentum spirale und der Stria vascularis keine adrenergische Innervation aufweisen (Beck 1977). Lawrence (1971) glaubt an eine gelegentliche Innervation des Vas spirale.

Eine zweite, von den Blutgefäßen und dem erstgenannten Fasergeflecht unabhängige autonome Innervation erreicht die Peripherie mit dem Nervus cochlearis und bildet ein Nervengeflecht in der peripheren Zone der Lamina spiralis ossea vor der Habenula perforata sowie unterhalb der vestibulären Sinneszellen. Über die Bedeutung dieses Innervationsmusters besteht noch keine Klarheit. In einer bemerkenswerten aktuellen Arbeit "Zur Herkunft der Perilymphe" schreibt Kley 1951 "Schon seit Jahrzehnten wird an dem Problem der Entstehung,

der Strömung und der Resorption der Flüssigkeiten im Innenohr, der Peri- und der Endolymphe gearbeitet, ohne daß eine endgültige Klärung hätte erzielt werden können". Diese Feststellung gilt auch heute noch. Allerdings läßt sich mittlerweile dank moderner Experimentaltechniken als Ergebnis einer Vielzahl von Arbeiten mosaikartig ein einigermaßen konsistentes Bild zusammenfügen.

Die beiden großen Flüssigkeitspools des Innenohres, Perilymphe und Endolymphe, sind nach morphologischen, funktionellen und analytischen Gesichtspunkten deutlich voneinander abzugrenzen. Frühere dogmatisch starre Annahmen über Produktion und Resorption an jeweils ausschließlich einer morphologischen Struktur und ebenso die alternative Forderung ausschließlich longitudinaler contra radiärer Strömung hat man aus besserer Einsicht aufgegeben.

So ist die Perilymphe als interstitielle Flüssigkeit zu verstehen, die im wesentlichen rein passiv entsteht. Eine mehr oder weniger freie Kommunikation mit dem Liquor cerebrospinalis ist über den Aquaeductus cochleae, die Perineuralräume des Nervus statoacusticus und die Perivasalräume der Arteria labyrinthi möglich. Zumindest bei kleinen Säugern kann über den Aquaeductus cochleae ein beträchtlicher Substanz- und Volumentransport ablaufen. Allerdings sind diesbezügliche Meßversuche mit erheblichen Artefaktrisiken verbunden, so daß allein deshalb über das Ausmaß physiologischerweise vorhandener Transporte sehr unterschiedliche Meinungen existieren. Jedenfalls scheint auch bei höheren Säugern, selbst bei Primaten und Mensch, und bei bindegewebigem Verschluß des Aquaeductus cochleae, die Möglichkeit zum Druckausgleich zwischen Liquor- und Cochlearaum noch gegeben zu sein. Interessanterweise scheint gerade beim Menschen mit schlechten Transportmöglichkeiten über den Aquaeductus cochleae kompensativ ein anderer Weg des Flüssigkeitsnachschubs besonders leicht gangbar zu sein. So ist hier der Modiolus mit seinen potentiell produktiven Strukturen, nicht wie beim Meerschweinchen knöchern, sondern lediglich durch Bindegewebe von den Skalen getrennt (Schreiner 1966).

Insgesamt werden bezüglich der Flüssigkeitskommunikation von Individuum zu Individuum sowie alters- und artenmäßig erhebliche Varianten beobachtet. Allein aus der reichlichen Gefäßversorgung der Perilymphräume ist andererseits aber ableitbar, daß die Perilymphe auch als Transsudat, als Ultrafiltrat des Blutes, entstehen kann. So bleiben am gesunden Ohr experimentelle Obliterationen des Aquaeductus cochleae in der Tat ohne Einfluß auf die Cochleafunktion (Kimura 1974).

Zur Vielfalt der jeweils experimentell belegbaren Ansichten seien nur einige Autoren zitiert. Kellerhals (1974, 1979) schätzt die Anteiligkeit des Liquors an der Perilymphproduktion selbst am Meerschweinchen gering ein, zu höchstens einem Fünftel des Gesamtvolumens. Angelborg (1974) sowie Arnold et al. (1971, 1973) andererseits wiesen nach, daß sogar Partikel bis zu einem Durchmesser von 100 bis 500 Å, suboccipital appliziert, nach ein bis wenigen Minuten in der Cochlea, und wiederum wenig später, in den Lymphbahnen der Mittelohrschleimhaut und des tiefen Halses erscheinen. Giebel (1976) beweist mit niedermolekularen Fluoreszenzfarbstoffen die Möglichkeit eines "Aufwärtstransportes" von der Scala tympani zum suboccipitalen Liquorraum. Moscovitch (1973) betont, daß es zur Liquorströmung durch den Aquaeductus cochleae erst der Druckentlastung der Cochlea bedarf. Nach Duckert und Duvall (1978) können auf perineuralem Weg selbst Mikropartikel vom Subarachnoidalraum bis zum Modiolus und weiter peripher über das Ganglion spirale durch die Lamina spiralis ossea bis zum Corti-Tunnel transportiert werden.

Im Einklang mit sämtlichen bisherigen experimentellen Ergebnissen läßt sich für die Perilymphe dennoch ein plausibles Fazit ziehen: Schon in der "ruhenden" Perilymphe, d. h. ohne Längsströmung, kommt - wie in allen Flüssigkeitscompartments eines lebendes Organismus - der Stoffverteilung durch Diffusion (= Brownsche Bewegung) eine atem- und pulssynchrone Oszillation zu Hilfe. Wie in anderen Flüssigkeitscompartments, z. B. dem Liquorraum, sind infolge lokaler Vorgänge Konzentrationsgradienten für einzelne Stoffe natürlicherweise

vorhanden (vergleiche z. B. Juhn 1973). Der angekoppelte Liquorraum ist hierarchisch übergeordnet und wirkt mit seiner Volumenkapazität und gegebenenfalls etwas höherem Druck (etwa plus 1 cm Wassersäule?) als funktionssichernde Reserve. Damit kann es zu einer "Strömung" von der Cisterna cerebellomedularis zur Scala tympani der Basalwindung kommen. Gemäß des beschriebenen charakteristischen Vaskularisationsmusters - arterielle Zuflüsse seitens der Scala vestibuli, venöse Abflüsse seitens der Scala tympani - ist eine weitere längsgerichtete "Strömung", nämlich von der Scala vestibuli über das Helicotrema zur Scala tympani, denkbar. Außer der maßgeblichen Drainage über die Venen der lateralen Cochleawand, der Lamina spiralis und des Modiolus kann Perilymphe über Kanälchen der knöchernen Cochlea und Lymphspalten um den Rand des Runden Fensters zur Mittelohrschleimhaut abgegeben werden. Falls eine Längsströmung existiert, so sollte sie also am gesunden Innenohr am ehesten von zentral nach peripher gerichtet sein, zum Schutz des vorderen Labyrinth. Das Vestibularorgan, welches zudem wenig Perilymphe enthält, liegt quasi im "Nebenschluß" und ist durch seine vollständig knöcherne Umhüllung besser geschützt.

Der früher als "dritte Lymphe" bezeichneten Corti-Lymphe, der Flüssigkeit um die Haar- und Stützzellen des Corti-Organs, kommt nach neuesten Erkenntnissen nur begrenzte Eigenständigkeit zu. Diese Eigenständigkeit beruht sicherlich auf einer gewissen Pufferwirkung gegenüber der Perilymphe der Scala tympani und dem möglichen Zufluß modiolärer Flüssigkeit über die Rosenthalschen Kanäle via Ganglion spirale durch die Lamina spiralis ossea entlang der in den Corti-Tunnel ziehenden Nervenfasern. Die extrazelluläre Flüssigkeit des Modiolus - hier als "fünfte Lymphe" apostrophiert - wird nach Balogh und Koburg (1965) vom Plexus cochlearis gebildet, einer aufgetriebenen, epithelisierten, stark vaskularisierten peripheren Nervenhaut um den Nervus cochlearis, welche als Fortsetzung der Arachnoidea mit dem Plexus chorioideus zu vergleichen ist. Was die Mikromorphologie vermuten ließ, haben Tracerexperimente bestätigt: Durch Knochenkanälchen der Lamina spiralis ossea und über die im Bereich des

Corti-Tunnels mit spärlichen tympanalen Belegzellen versehene Basilarmembran kommuniziert die Corti-Lymphe gut mit der Perilymphe der Scala tympani. Auf diesen Wegen wird das Corti-Organ per Diffusion in kritischer Weise mit Anaboliten und Sauerstoff (Lawrence 1974) versorgt und von seinen Kataboliten befreit. Elektrische Potentialdifferenzen zur Perilymphe gibt es nicht.

Die Subtectorial-Lymphe als "vierte Lymphe" findet sich im Sulcus spiralis internus sowie zwischen Tectorialmembran und Reticularmembran des Corti-Organs. Da nach neuesten morphologischen Untersuchungen die Tectorialmembran jenseits des Corti-Organs auf den Hensenschen Zellen fest aufliegt und die Schlußleisten der Epithelzonen sehr dicht sind, scheint die Subtectorial-Lymphe von den anderen Flüssigkeitsräumen des Innenohres weitgehend isoliert zu sein. Seit den Mikrosondenmessungen von Lawrence (1974) weiß man, daß auch dieser Raum noch das gleiche Potential wie der Perilymphraum aufweist, der Potentialsprung zur Endolymphe also erst in der Tectorialmembran erfolgt. Die Elektrolyt-Analytik ist mittlerweile mit modernsten Mitteln im Gang - Röntgen-Mikrofluoreszenzanalyse und Laser-Massenspektrometrie (Hunter-Duvar und Oršuláková, 17th Workshop on Inner Ear Biology, Stockholm June 1980) -, ohne daß bisher endgültige Aussagen gemacht werden können. Mit Sicherheit wird uns die Erforschung der Subtectorial-Lymphe dem Verständnis der Innenohrfunktion, d. h. dem Verständnis von Ort und Mechanismus der mechano-elektrischen Reizwandlung, ein Stück näher bringen.

Die markanteste Struktur des Endolymphraumes ist die Stria vascularis, ein typisch sekretorisches Epithel, dem insbesondere mit seinen Intermedialzellen die Aufgabe der aktiven Endolymph-Bereitung zukommt. Die respiratorische Aktivität der Stria vascularis ist noch wesentlich höher als die anderer stoffwechselaktiver Gewebe, wie Plexus chorioideus und proximalen Nierentubulus, was die hohe Empfindlichkeit der Stria gegenüber einer Vielzahl biochemischer Noxen erklärt. Während die Kapillarwände der Stria vascularis betont leicht durchgängig sind, erweisen sich die Marginalzellen mit ihren Zonulae occludentes

als umso dichter gegen den Endolymphraum hin (Jahnke 1973, 1974). Transporte großer Moleküle oder kolloidaler Partikel aus der Perilymphe oder dem Kreislauf in die Endolymphe konnten bisher niemals sicher nachgewiesen werden. Der Endolymphraum ergibt sich somit als "innerstes Milieu" der Cochlea durch wirksame Barrieren geschützt. Die Endolymphe ist also sicherlich nicht - wie in den 50er und 60er Jahren aus dem damaligen Kenntnisstand heraus vernünftig diskutiert - das Substrat zur Perilymphbildung.

Auf Grund der langen Diffusionswege, der mehrfachen Diffusionsbarrieren und der neuerdings bekannt gewordenen selektiven Noxenwirkungen muß man die alte Vorstellung, die Stria vascularis sei für die Ernährung des Corti-Organs zuständig, revidieren. Die primäre Bedeutung des Endolymphsystems liegt zweifellos in der Batteriefunktion, in der Bereitstellung eines +80mV-Potentials.
Der Reißnerschen Membran sind ihrerseits in jüngster Zeit große funktionelle Leistungen nachgesagt worden. Allein die fehlende Vaskularisation und der einfache morphologische Aufbau sprechen dagegen. Die experimentell verschiedentlich beobachtete phagocytotische Aktivität des Mesothelbelags ist wohl eher als Fremdstoff-Reizreaktion denn als physiologisches Maß für Pinocytose- und Cytopempsis-Vorgänge zu deuten. Trotz der erforderlichen mechanischen Leichtbauweise hat die Reißnersche Membran gleichzeitig optimal dicht zu sein, um Leckströme zwischen Scala vestibuli und Endolymphraum möglichst klein zu halten. Vernünftigerweise sollten auch Wasserbewegungen über die Reißnersche Membran erst bei pathologisch gestörter Isotonie der beiden Flüssigkeitsräume nennenswert sein. Insgesamt ist für den Endolymphraum die Annahme einer "Längsströmung" fast zwingend - und zwar invers zur eventuellen Perilymphströmung, also nach "aufwärts". Im Cochleabereich in die Endolymphe eingebrachte Kolloide oder Farbstoffe sowie Stria-Detritus finden sich stets in den gefäßreichen Epithelzotten des subdural liegenden Saccus endolymphaticus angereichert. Das Krankheitsbild des Morbus Menière, und mehr noch die tierexperimentelle Unterbindung des Ductus endolymphaticus und Ductus reuniens (Kimura 1980) belegen, daß es distal von der Obliterationsstelle in allen be-

troffenen Teilen der Cochlea und des Vestibularorgans zu einem Hydrops kommt. Die lokalen resorptiven Funktionen der Stria vascularis, der Prominentia spiralis, des Sulcus spiralis externus und der Makula-Organe genügen zur Homöostase also nicht. Quasi wie das Ausgleichsorgan einer Zentralheizung, muß der Saccus endolymphaticus mit seiner vorwiegend resorptiven Funktion zur Vermeidung einer Katastrophe vorhanden sein.

## 2. Zu bisherigen Radionuclid-Untersuchungen am Innenohr

Erste Studien am Innenohr unter Verwendung von Radionucliden sind nahezu 30 Jahre alt. Experimentatoren wie Graf und Poretti (1950), Bélanger (1953) und Portmann et al. (1954) zeigten bereits die prinzipiellen Untersuchungsmöglichkeiten auf, nämlich zum einen Messungen an entnommenen Innenohrflüssigkeiten und zum anderen die histologisch-autoradiographische Kontrolle strukturbildender Innenohrelemente. Mit den meß- und präparationstechnischen Fortschritten sind seither eine Vielzahl von Arbeiten hinzugekommen (Übersicht siehe bei Jung 1975). Diese Arbeiten galten dem Transport und der Kommunikation innerhalb der Flüssigkeitsräume des Innenohres, der Aminoglycosid-Antibiotika-Ototoxizität sowie anderen medikamentiv bedingten Ototoxizitäten, dem Eiweiß- und dem Nucleinsäure-Stoffwechsel. Methodische Varianten der Tierexperimente waren:

Lösungen radioaktiver Elektrolyte ($\gamma$-Strahler) wurden subcutan, intraperitoneal, intrathekal, oder intravasal appliziert und nach adäquater Zeit deren Verteilung in Flüssigkeiten und Strukturen der Cochlea bestimmt und in Relation zu den in anderen Flüssigkeitspools und Geweben gefundenen gesetzt. Nach dieser Methode gewinnt man pro Experiment nur zeitliche Einmalwerte. Zur Messung von Kinetiken und Gleichgewichtslagen benötigt man daher große Versuchsserien. Der Hauptnachteil jedoch ist der Bedarf sehr hoher Aktivitäten.
40 bis 870 $\mu$Ci pro Tierexperiment wurden verwendet!

In gleicher Weise applizierte und mit wenig weitreichenden ß-Strahlern markierte chemische Verbindungen gestatten nach histologischer Aufarbeitung autoradiographisch präzise Aussagen über den Verbleib von Metaboliten im zellulären und subzellulärem Bereich des Innenohres. Diese Methode ist sehr arbeitsaufwendig und zudem auf Fälle der Tracer-Bindung an feste Strukturen der Cochlea beschränkt, zur Kontrolle des Verbleibs in den Lymphen gelöster Komponenten also wenig geeignet.

Auch die Cochlea hatte man bereits punktiert, eine radioaktive Lösung instilliert und nach einem Zeitplan Proben an anderer Stelle entnommen oder die gesamte Cochlea tiefgefroren. Die insbesondere von Rauch (1964) inaugurierte Gefrierpräparation ist jedoch experimentell so anspruchsvoll - Aufarbeitung kleinster gefrorener Proben unter der Lupe nach scharfem Zeitprogramm -, daß unkontrollierte Fehler und Artefakte kaum vermeidbar sind. Pro Untersuchungsobjekt fallen natürlich auch hier nur zeitliche Einmalwerte an.

In bisherigen Arbeiten wurden zumindest die Radionuclide $^{22}Na$, $^{24}Na$ und $^{42}K$ als Elektrolyt-Kationen, $^{32}P$ und $^{35}S$ in Form der Phosphat- bzw. Sulfat-Anionen sowie in organischen Verbindungen, $^{131}J$ als Albuminkomplex sowie $^{14}C$ und $^{3}H$ zur Markierung metabolisch interessanter Verbindungen eingesetzt.

Einige Arbeiten aus jüngster Zeit verdienen Beachtung. Juhn (1976) bestimmte an Meerschweinchen nach i.v.-Applikation einer physiologischen $^{22}NaCl$-Lösung durch diskontinuierliche Probenahmen zwischen 15 min und 12 h den Einstrom markierter Natrium-Ionen in Liquor cerebrospinalis, Kammerwasser und Perilymphe. Als "sodium exchange time" (SET) wird der Zeitbedarf bezeichnet, bis zu dem ein fragliches Compartment die Hälfte der simultanen Blutaktivität aufweist:

| Flüssigkeit | Liqour | | Kammerwasser | | Perilymphe |
|---|---|---|---|---|---|
| SET (min) | 90 | « | 118 | « | 190 |

Nach etwa 12 h sind die Aktivitäten der drei Flüssigkeiten mit der Blutaktivität äquilibriert. Wie bereits von anderen Autoren angedeutet, erweist sich auch hier der Perilymphraum wieder als ein im Vergleich zum Liquor- und Kammerwasserraum langsames Compartment.

Angelborg, Hultcrantz und Mitarbeiter (1977 - 1979) wandten die Mikrosphären-Technik zur Durchblutungsmessung am Innenohr an. Unter beträchtlichen meß- und präparationstechnischem Aufwand wurden einige Millionen radioaktiv markierte Mikropartikel (Dextran, Latex) in den linken Ventrikel injiziert und bereits im ersten Kreislaufdurchgang, äquivalent zur Durchblutungsgröße, in den Kapillargebieten des großen Kreislaufs festgehalten. Die herauspräparierte häutige Gesamtcochlea wurde extern gemessen, bei Applikation mehrerer Partikelsorten mit Mehrkanalspektrometern. Einige wesentliche Feststellungen:
Der absolute Cochlear Blood Flow - erstmals bestimmt - beträgt beim narkotisierten Meerschweinchen $2{,}08 \pm 0{,}33\,\mu l/min$ pro Cochlea. Im Kaliberbereich von 9 - 15 µm besitzt die Cochlea offensichtlich keine AV-Shunts. Partikel vom Durchmesser $8{,}2 \pm 0{,}8\,\mu m$ erwiesen sich zum Studium der cochleären Durchblutung als optimal. Die Variabilität des Cochlear Blood Flow (CoBF) ist beträchtlich (Extremwerte schwanken um den Faktor 3 - 5). Im Normotonie-Bereich ist der CoBF autoreguliert; Sympathicus-Effekte sind maskiert. Sympathektomien und Sympathicus-Stimulationen auf dem Niveau des Ganglion cervicale superius haben auf den CoBF keinen oder nur geringen Einfluß. Außerhalb des Autoregulationsbereiches werden als Sympathicus-Effekte mit "richtigem" Vorzeichen maximal +25 % bzw. -20 % Änderung des CoBF gefunden.

Von Konishi und Hamrick (1978) stammen methodisch neue umfangreiche Experimente, insbesondere zur Bestimmung der Austauscheigenschaften der Perilymph-Endolymph-Barriere. Im offenen System hatte man wahlweise die Scala tympani, die Scala vestibuli, oder beide Scalen mit synthetischer Perilymphe unter Zusatz von Radiotracern bei simultaner Kontrolle der Cochlea-Potentiale perfundiert und zu externer Messung aus der Peri- und Endolymphe Proben entnommen. Auf die Versuche mit Chlor-36 wird in Abschnitt II.2 gesondert eingegangen.

Durch Verwendung einer Doppelmarkierung - simultane Applikation von Natrium-22 und Kalium-42 - haben die Autoren das differente kinetische Verhalten der beiden wichtigsten Elektrolyt-Kationen objektivieren können. Die Methoden und einige Ergebnisse dürfen als richtungsweisend bezeichnet werden. So ergab sich, daß die Scala tympani für alle kontrollierten Elektrolyte offenbar eine erhebliche raschere Austauschkinetik als die Scala vestibuli besitzt. Der Kalium-Einstrom in den Endolymphraum vollzieht sich von beiden Perilymphscalen her mit ähnlicher Kinetik und in Anbetracht des gegenläufigen Konzentrationsgradienten außerordentlich rasch: HWZ für den Einstrom aus der Scala tympani : 55,1 min. Für den Natrium-Austausch beträgt die analoge Halbwertszeit 32,6 min. Unter intensiver Beschallung, lokaler Ouabainwirkung oder Anoxie scheint die aktive und auch die passive Durchlässigkeit der Perilymph-Endolymph-Barriere erhöht zu sein. Für den Elektrolyt-Transfer, etwa von der Scala tympani zur Scala vestibuli, scheinen andere Wege als die Flüssigkeitsstraße über das Helicotrema, so der "Kurzschluß" über das Ligamentum spirale, eine beträchtliche Rolle zu spielen. Eine ähnliche Beobachtung hatte Graf bereits 1950 mit dem Tracer Fluorescein gemacht.

## II. FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT

### 1. Allgemeines

Gemessen an den Ergebnissen mikromorphologischer Untersuchungen sind unsere Kenntnisse über Funktionsweise und Stoffkinetik des Innenohres sehr lückenhaft. Dies gilt auch für die Bildungs- und Resorptionskinetiken der Innenohrflüssigkeiten und ihrer einzelnen Bestandteile.

Das Gros bisher veröffentlichter Arbeiten zur cochleären Kinetik befaßt sich mit dem cochleären Einstrom nach systemischer Applikation - intravenös, intramuskulär, subcutan, intraperitoneal, suboccipital - irgendeines Tracers, so eines Kolloids, Enzyms, Farbstoffs oder Niedermolekularen. In der Regel mußte man sich daher mit fehlerbedingenden Ein- oder Mehrfachentnahmen aus den Innenohrflüssigkeiten und externer Messung oder mit einer postmortalen histologischen Befundung begnügen. Das heißt, infolge nur weniger diskontinuierlich anfallender Daten pro Experiment konnte erst durch Aufwand einer großen Anzahl von Versuchen ein Überblick über einen zeitlichen Ablauf (= Kinetik) gewonnen werden.
Nach Kenntnis der bisherigen Radionuclid-Arbeiten am Innenohr hatten wir uns so die Frage gestellt, ob es nicht möglich sei, nach Einbringen eines radioaktiven Tracers in den Perilymphraum durch die knöcherne Cochlea hindurch in vivo über längere Zeit die cochleäre Resorptionskinetik zu verfolgen. Zum Erfolg einer derartigen Meßmethode müssen allerdings zumindest sechs Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Der Aktivitätsbolus muß in definierter Zeit in der Cochlea selbst plaziert werden.
2. Diese Applikation darf höchstens eine geringfügige und kurzfristige Störung des Innenohres verursachen.

3. Das fragliche Radionuclid ist hinsichtlich pH-Wert, Osmolarität und Ionenzusammensetzung in möglichst physiologischem Milieu zu verwenden.
4. Als Radionuclid kommen nur harte ß-Strahler (sonst kein Durchdringen der Knochenschicht!) oder nicht zu harte $\gamma$-Strahler (sonst Abschirmungs- und Collimationsschwierigkeiten!) in Betracht. Die physikalische Halbwertszeit des Strahlers muß mindestens Stunden, besser Tage bis Jahre, betragen.
5. Die Detektoren müssen eine gute Ortsauflösung im Millimeterbereich garantieren, so daß man scharf über der Cochlea fokussieren kann.
6. Über eine Meßzeit von möglichst einigen Stunden muß das Verhältnis Zählrate : Nullrate ausreichend hoch sein.

## 2. Anionen als Radiotracer

Drei anorganische Anionen, das Jodid, das Sulfat und das Phosphat, mit $^{131}J$ bzw. $^{35}S$ bzw. $^{32}P$ radiomarkiert, sind bereits in frühen Arbeiten bis etwa 1963 zu Innenohr-Experimenten verwendet worden. Neben einer Reihe $^{3}H$- oder $^{14}C$-markierter Organica-Anionen wie para-Aminohippursäure, Salicylsäure, Ethacrynsäure und diversen Aminosäuren (Übersicht siehe Jung 1981) kam später $^{14}C$-markiertes Bicarbonat hinzu. Für diese durch schwache ß-Strahler markierten Anionen spielte die autoradiographische Identifizierung in postmortalen Gewebeproben die wichtigste Rolle.

Den älteren Arbeiten - als Pionierleistungen hoch zu veranschlagen - ist einige grundsätzliche Kritik entgegenzubringen. So wurden nach systemischer Applikation in der Regel pro Experiment nur Einmal-Entnahmen aus einigen Flüssigkeits-Compartments getätigt. Eine quasi-kontinuierliche Kinetikkurve mußte infolgedessen aus zahlreichen Experimenten zusammengetragen werden, wobei zur Ausmittelung individueller Schwankungen etwa auf den simultanen Blutspiegel zu normieren war. Vor allem aber fehlte es an einer kontinuierlichen Kontrolle

der Blutspiegel. Andererseits genügten Empfindlichkeit und Genauigkeit der Meßgeräte vielfach nicht, um wenig Aktivität enthaltende Compartments zuverlässig zu beurteilen. Weiterhin sind die drei zuerst genannten Anionen gerade nicht repräsentativ für freien Flüssigkeitsaustausch zwischen den Körper-Compartments. Selektive Bindungen und Speicherungen (Drüsengewebe, Mucopolysaccharide, Knochen), vielfältige Metabolisierungen, Komplexierungs- und Fällungsreaktionen etc., überlagern die Austauschkinetiken der nur durch Probenahme kontrollierten Flüssigkeits-Compartments in komplexer Weise. Bereits als erstes Anion und insgesamt am häufigsten wurde das P-32-Phosphat zu Innenohr-Experimenten verwendet. So zur Kontrolle des Einstroms in die Innenohrflüssigkeiten nach systemischer Applikation, zur Kontrolle der Durchgängigkeit des Aquaeductus cochleae von beiden Seiten her, zur Kontrolle des cochleären Ausstroms nach lokaler Applikation, zur Kontrolle der Perilymph-Endolymph-Schranke, sowie zur Beurteilung der Größenordnung artefaktbedingender Flüssigkeitsströmungen.

Nach Graf und Poretti (1950) baut sich nach subcutaner Applikation in den einzelnen Flüssigkeits-Compartments des Körpers nur sehr zögernd ein Phosphatspiegel auf, der für das schnellste Compartment, die Augenkammer, nach 2 h etwa 40 % des simultanen Blutwertes, für den Perilymphraum jedoch nur 2 % beträgt. Für die Geschwindigkeit des Phosphat-Einstroms fanden die Autoren eine Rangordnung: Kammerwasser $>$ Liquor $\gg$ Perilymphe.

Auch der cochleäre Phosphat-Ausstrom vollzieht sich mit Sicherheit außerordentlich langsam. So ermittelte Jung (1979), aus experimentellen Daten extrapoliert, eine Halbwertszeit des cochleären Ausstroms von etwa 3100 min $\approx$ 52 Stunden.

Aus den wenigen Zahlenangaben Portmanns (1954) für den Phosphat- und Jodid-Einstrom in die Perilymphe nach intracardialer, lumbaler oder suboccipitaler Applikation erkennt man, daß zu den Kontrollzeiten, 5 h - 24 h - 48 h - 72 h, keine Gleichverteilung der Aktivität zwischen Blut und Perilymphe zustandekommt.

Die simultanen Blutaktivitäten sind beim Phosphat um das 10- bis 20-fache, beim Jodid um das 20- bis 200-fache höher als die Perilymphaktivitäten: der Phosphat-Einstrom in die Cochlea ist also auch nach diesem Autor sehr langsam.

Mnich (1971) hat an der entnommenen Cochlea unter postmortaler Radiotracer-Applikation in der Scala vestibuli und Entnahmen aus der Scala media 4 min später für sechs kleine anorganische Ionen eine Permeabilitäts-Rangfolge bestimmt:

$$K^+ \geq Na^+ \gg J^- \approx HCO_3^- \gg HPO_4^{2-} > SO_4^{2-}$$

Bezüglich Teilchengröße und -ladungen ist die Reihenfolge plausibel, jedoch ist unbewiesen, ob sie in vivo-Verhältnissen entspricht. Kinetikaussagen sind mit den zeitlichen Einmalwerten nicht möglich.

Sagalovich und Senjukov (1968) versuchten, aus der Blut-Perilymph-Verteilung des Phosphor-32 nach i.m.-Applikation anorganischen Phosphats beim Kaninchen die Blut-Innenohr-Schranke zu beurteilen. Nach 10 min fanden sie etwa 1 %, nach 30 min etwa 3 %, und nach 70 min etwa 5 % der simultanen Blutaktivität in der Perilymphe. Trotz bescheidener Datengewinnung realisierten die Autoren die Idee, nach Permeabilitätsänderungen unter diversen experimentellen Variationen zu suchen: Reizung und Unterbrechung des Halssympathicus, Beschallung, Kastration, Adrenalektomie, Cortison- und ACTH-Substitution. Falls überhaupt, so wurden erhöhte Schrankenpermeabilitäten gefunden. Aus ihren nur wenigen Experimenten sind die Autoren von der endokrinen Steuerung der Blut-Perilymph-Schranke überzeugt.

Schreiner (1966) hatte anorganisches Phosphat ebenfalls dem Kaninchen alternativ i.v., suboccipital oder lokal in den Perilymphraum appliziert. Nach i.v.-Applikation findet er nach 30 min ca. 7 % der Blutaktivität in der Perilymphe; nach 24 Stunden sind die Aktivitäten in beiden Compartments identisch. Der verzögerte Ausstrom aus dem Perilymph-Compartment äußert sich darin, daß die Perilymph-Aktivität in der Folgezeit (1 - 7 Tage) mindestens doppelt so hoch

wie im Blut bleibt. Der Liquorraum dagegen erwies sich wiederum als enger an den Kreislauf gekoppelt, mit dementsprechend rascherer P-32-Aufnahme und -Abgabe. Die Suboccipital-Versuche (Volumenaustausch mindestens 0,5 ml!) sind sicherlich artefakt-überlagert und sollten allein als Beleg für einen fakultativ offenen Aquaeductus cochleae gewertet werden: nach 15 min fanden sich bereits 50 % der simultanen Liquoraktivität in der Perilymphe, nach 1 h war der Aktivitätsausgleich erreicht, der mindestens für 24 h erhalten blieb.
Noch artefakt-trächtiger war offensichtlich die cochleäre Applikation, wonach der Autor in 14 von insgesamt 17 Experimenten in der Perilymphe des Gegenohres eine höhere Radioaktivität konstatiert als im Suboccipitalliquor.
Wie artefaktvoll Probenahmen und damit Messungen am offenen Perilymphsystem werden können, belegt auch Hughes (1963), der zunächst 15 min nach suboccipitaler Phosphat-Applikation beim Meerschweinchen unter vorsichtiger Entnahme im Bereich des Runden Fensters geringe, im Bereich des Ovalen Fensters keine Aktivität feststellt. Wird das Tier jedoch angehoben und bewegt, so findet sich im Bereich des Ovalen Fensters des zweiten Ohres plötzlich Aktivität. Der uneröffnete Endolymphraum als nachgeschaltetes tiefes Compartment blieb stets aktivitätsfrei.

Bei intraperitonealer S-35-Sulfat-Applikation erwiesen sich Knochen, Knorpel und Zähne autoradiographisch nach 1 bis 24 h zunehmend kräftig markiert, die häutigen Innenohrstrukturen jedoch noch wenig. Erst nach 2 bis 6 Tagen sind die "mucopolysaccharid-verdächtigen" Strukturen in der Intensitätsfolge Cupula > Tectorialmembran > Otolithenmembran maximal markiert. Am Innenohr scheint der maximale S-35-Sulfat-Austausch also erst in 4 - 6 Tagen erreicht zu sein (Bélanger 1953). Als Orientierungshilfe: im Liquorraum ist die $^{35}S$-Markierung nach 5 - 8 Stunden, an Erythrocyten nach 2 bis 3 Stunden, maximal.

Insgesamt ist zu konstatieren, daß sämtliche vorstehend skizzierten Radionuclid-Experimente mit Anionen bestenfalls vorläufigen und informativen Charakter haben konnten.

Unabhängig von unseren 1974/75 begonnenen Chlor-36-Kinetikexperimenten an der verschlossenen Cochlea (Jung 1975) hat Konishi (1978) das Chlorid-36-Anion für die Innenohrforschung eingesetzt. Man darf behaupten, daß erst durch dieses Radionuclid in Verbindung mit dem systematischen Einsatz empfindlicher Meßtechniken Anionen-Kinetikexperimente am Innenohr in Gang gekommen sind. Ohne hier auf Details zum Chlorid-36-Anion einzugehen (siehe dazu Abschnitt IV.1), sei an die überlegenen biochemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des Chlorid-Anions erinnert:

- ein kleines, kugelförmiges, einfach geladenes Anion
- biochemisch inert, ohne selektive Bindung und Anreicherung, in nahezu homogener intra-extrazellulärer, d.h. intercompartmentärer Verteilung
- physiologischerweise in so hoher Konzentration vorliegend, daß meßtechnisch günstige Bedingungen zwangslos erreicht werden
- nach neuen Ergebnissen nephrologischer Forschung für aktive epitheliale Transportvorgänge von zentraler Bedeutung (siehe z. B. Kinne 1981).

Ergänzend zu dem in Abschnitt 1.2 gegebenen Überblick über die Konishi-Arbeiten sind einige Befunde aus den Chlorid-36-Versuchen nachzutragen. Mit einer neuen elektrochemischen Methode wurden die Chlorid-Konzentrationen bestimmt: Scala vest. $127,8 \pm 5,3$, Scala tymp. $128,6 \pm 5,1$, Scala med. $131,0 \pm 5,6$ mmol/l. Die Werte streuen bemerkenswert wenig und sind von Scala zu Scala nicht signifikant verschieden. Der Chlorid-Übergang aus dem Peri- in den Endolymphraum ist mit einer einfachen e-Funktion quantitativ beschreibbar. Die Halbwertszeit wird zu 69,3 min gefunden und stimmt damit erstaunlich gut mit von uns berechneten Daten überein (siehe Abschnitt V). Für die Chlorid-Permeation scheint die Reißnersche Membran die durchlässigste Struktur zu sein. Dies wird u. a. aus dem besonders raschen Chlorid-Übergang von der Scala

vestibuli zur Scala media geschlossen. Treibende Kraft des Chlorid-Einstroms in den Endolymphraum scheint das positive elektrostatische Endolymphatische Potential von etwa + 80 mV zu sein; den Austransport soll aktiv eine Pumpe bewirken. Unter Beschallung scheinen Chlorid- (und Kalium-) Konzentration im Endolymphraum zuzunehmen. Ouabain und Anoxie reduzieren Chlorid-Konzentration und -Aufnahme im Endolymphraum.

## 3. Versuche zur Beeinflussung der Tracerkinetik

Hauptziel dieser Arbeit war die Bestimmung der cochleären Resorptionskinetiken der Anionen Chlorid und Pertechnetat unter möglichst ungestörten physiologischen Bedingungen. Hierzu galt es, Methoden zu entwickeln und genügend experimentelle Daten beizubringen. Mit nahezu gleicher Intensität interessierte jedoch die Frage, inwieweit die cochleären Resorptionskinetiken dieser Anionen experimentell beeinflußbar seien.

Wir prüften so zunächst zwei ebenfalls in Form ihrer Anionen physiologisch wirksame Substanzen - das Furosemid und das Perchlorat - bezüglich eventueller moderierender Einflüsse auf die Tracerkinetiken.

### A. Furosemid

Aus insgesamt hunderter klinischer und experimenteller Arbeiten sind die elektrophysiologisch und morphologisch objektivierbaren Innenohr-Nebenwirkungen der "high-ceiling loop-diuretics" wie Ethacrynsäure und Furosemid, oder der Neuentwicklungen Bumetanid und Piretanid bekannt (Bosher 1973, 1980, Forge 1976, 1981, Jung 1975, 1980, Kusakari 1978, Pike 1980). Wie am Nierentubulus, so greifen die Diuretika am Innenohr speziell an den sekretorisch-resorptiv aktiven Epithelien, d. h. der Stria vascularis, in die Elektrolytbilanz ein. Nach neueren Arbeiten werden gerade auch die Anionen-Permeabilitäten, -Transporte und

-Gleichgewichte durch Diuretika beeinflußt (Burg 1976, McGahan 1977, Lucci 1979, Zeuthen 1978, Kinne 1981). So erschien es sinnvoll zu prüfen, ob etwa die nach massiven Furosemidgaben beobachteten Abfälle der Cochlea-Mikrophonpotentiale (Jung 1975, 1980) mit einer global über der Gesamtcochlea meßbaren Änderung der Chlorid- oder Pertechnetat-Kinetik einhergingen. Bei ansonsten unveränderter Versuchsführung wurden jeweils zwei Tierkollektive 30 min nach Beginn der Kinetikmessung im Verlauf von 3 - 5 min mit einem i.v.-Bolus Furosemid (Lasix$^{R}$, Hoechst, Frankfurt) belastet und die Tracerkinetik möglichst für einige weitere Stunden verfolgt. Furosemid-Boli zu ca. 6mg/100 g KG und ca. 20 mg/100 g KG führen zu stärksten elektrophysiologischen Ausfällen (Jung und Roßkopf 1975) und stellen eine obere experimentell sinnvolle Grenze dar; humantherapeutische Dosen belaufen sich auf 0,05 bis maximal 1 mg/100 g KG und werden zudem protrahiert verabreicht. Kellerhals (1974) ermittelte unter i.v.-Bolusapplikation für eine Vielzahl von Medikamenten - unter Entnahme vom druckentlasteten (!) Apex - sogenannte, wahrscheinlich artefiziell zu hohe "Perilymph-Nachproduktionsraten". Gegenüber dem "Normalwert" von $7,7 \pm 4,2\,\mu l/5$ min bedingt ein Bolus von 2 mg Furosemid/100 g eine nicht signifikante Abnahme um $-0,4 \pm 0,7\,\mu l/5$ min, ein Ethacymsäure-Bolus von 0,8 mg/100 g jedoch eine signifikante Abnahme um $-1,4 \pm 1,7\,\mu l/5$ min. Für hohe Diuretikagaben ergibt sich somit ein Hinweis auf eine negative Perilymphbilanz.

B. Perchlorat

Natrium-Perchlorat (Irenat$^{R}$, Troponwerke, Köln) wird beispielsweise in der Nucleardiagnostik als wirksames Mittel zur Unterbindung selektiver Pertechnetat-Speicherungen in der Schilddrüse, den Speicheldrüsen, den Plexus chorioidei und in der Magenschleimhat verwendet. Toxizität und Nebenwirkungen sind bei Einmalgabe gering (Bersin 1963). Allerdings waren die insgesamt hohen i.v.-Applikationen bei unseren Experimenten trotz Vollnarkose von Zuckungen und motorischer Unruhe begleitet. Ein Einfluß auf die mittlere Überlebenszeit war aber nicht erkennbar.

Als gleichfalls tetraedrisch koordiniertes komplexes Anion gleicht das Perchlorat dem Pertechnetat und ist ihm auch bezüglich des Ionenradius ($ClO_4^-$ 2,91 Å; $TcO_4^-$ 3,0 - 3,5 Å siehe Tabelle 2) sehr ähnlich. Zugleich entfaltet das Perchlorat einen fast kompletten Antagonismus zum Jodid (Bersin 1963, Perlmutter 1970); es verhindert also auch selektive Jodid-Bindungen, oder bewirkt retrograd Jodid-Entspeicherungen. Lediglich der Jodeinbau in organische Moleküle wird vom Perchlorat nicht imitiert. Auch weitere einfache anorganische Anionen wie Rhodanid ($SCN^-$), Chlorat, Tetrafluroborat ($BF_4^-$), und in hohen Konzentrationen Fluorid und Bromid, funktionieren in diesem komplexen und nur mäßig selektiven biologischen Anionen-Austauschersystem.

Wir haben nun bei einem Teil unserer Pertechnetat-Versuche Perchlorat alternativ i.v. (15 x) oder intracochleär (i.c.) (5 x) appliziert. Unsere Fragestellungen dazu waren folgende:

a) Ist das allmähliche Langsamerwerden der Pertechnetat-Resorptionskinetik gegenüber der Chlorid-Kinetik vielleicht durch eine selektive Pertechnetat-Bindung an Innenohrstrukturen verursacht?

b) Lassen sich im Innenohr generell selektive Bindungs- oder Carrier-Kapazitäten blockieren und damit die cochleären Pertechnetat-Resorptionskinetiken beschleunigen oder verzögern?

Zu den Natrium-Perchlorat-Applikationen selbst sind einige Anmerkungen erforderlich: Den Angaben der Troponwerke zufolge, sind für den Menschen orale Gaben von 400 mg 0,5 bis 1 Stunde vor einer Hirnszintigraphie üblich; als eine einmalige Tagesmaximaldosis sind 5 x 400 = 2000 mg anzusetzen. Buttfield (1973) erwähnt orale Dosen von 200 - 400 mg. Übliche überreichliche i.v.-Dosen sind 50 mg. Nach Buttfield verhindern bereits i.v.-Mengen von 0,1 - 3 mg die Pertechnetat-Speicherung über Schilddrüse und Plexus chorioideus sicher.

1. Zu den i.v.-Versuchen wurde eine Stammlösung von 150 mg $NaClO_4$/ml (= 1225 mmol/l) zu zwei Dritteln etwa 2 Stunden, zu einem Drittel etwa 1 Stunde vor Meßbeginn injiziert.
   Mit 7,5 bis 30 mg $NaClO_4$ pro 100 g Körpergewicht waren die Dosierungen bewußt extrem hoch, bezüglich Überosmolarität und Gesamtmenge absolute obere Grenzen darstellend. Legt man humantherapeutische i.v.-Dosen von 0,5 bis 50 mg, also etwa 0,0007 bis 0,07 mg/100 g KG, zugrunde, so wurde am Tier um den Faktor 100 bis 10 000 überdotiert! Literatur zur Körperverteilung und -kinetik des Perchlorat-Anions ist uns derzeit nicht ausreichend verfügbar, so daß über die mögliche Perchlorat-Konzentration in der Perilymphe nur eine rohe Abschätzung in die folgende Tabelle 1 eingeht. So wurde angenommen, daß sich das Perchlorat über 15 % des gesamten Körpervolumens (= freier Extrazellularraum) verteile und entsprechend über die kritische Meßzeit einige Stunden in der Perilymphe präsent sei. Mit den Dosismittelwerten der zwei Versuchsklassen ergäben sich Konzentrationen, welche größenordnungsmäßig nahe der hohen für die Lokalapplikation definiert eingestellten liegen müßten. In der Tat ist die Perchlorat-Wirkung nach i.v.-Applikation auf die cochleäre Pertechnetat-Kinetik aber wesentlich geringer als bei cochleärer Applikation von 0,020 mmol/l, die lokal vorliegenden Perchlorat-Konzentrationen dürften somit noch wesentlich geringer sein (derzeit nur spekulative Gründe dafür: Verteilung über einen größeren Körperanteil; verzögerter cochleärer Einstrom; beträchtliche (renale) Ausscheidungskinetik; selektive Bindungen).

2. Für die i.c.-Versuche wurde die Stammlösung (300 mg $NaClO_4$/ml = 2,45 mol/l) im Verhältnis 1 : 15 mit Aqua dest auf Isotonie (= 153,1 mmol/l) eingestellt. 2,5 µl dieser Lösung, oder einer nochmals mit Ringerlösung um den Faktor 1000 verdünnten, wurden mit jeweils 7,5 µl einer isotonen Pertechnetat-Ringerlösung vermischt und wie üblich in die Cochlea eingebracht. Die resultierenden Endverdünnungen - 38,3 und 0,0383 mmol/l - werden beim Einfüllen in den Perilymphraum durch Mischen mit Perilymphe etwa nochmals

um den Faktor 2 verdünnt. In sämtlichen Fällen ergaben sich deutliche Einflüsse auf die cochleäre Pertechnetat-Kinetik, so daß eine kleine Versuchsanzahl ausreichte.

| $NaClO_4$ appliziert | geschätzte cochleäre Anfangskonzentration | | |
|---|---|---|---|
| | $ClO_4^-$ (mmol/l) | $TcO_4^-$ (mmol/l) | Mol-Verhältnis |
| i.v. | 12,9 u. 7,1 | max. $1 \times 10^{-5}$ | $1{,}3 \times 10^6$ -$0{,}7 \times 10^6$ : 1 |
| i.c. | 19,2 u. 0,019 | max. $1 \times 10^{-5}$ | $2 \times 10^6$ -$2 \times 10^3$ : 1 |

Tabelle 1:

Konzentrationsabschätzungen für die Perilymphe zu Versuchsbeginn.

3. Infolge der begrenzten $KClO_4$-Löslichkeit ist für kaliumreiche Medien (Intrazellularraum, Endolymphe) das Risiko einer funktionsstörenden Kaliumfällung unter hohen Perchlorat-Dotierungen abzuschätzen. Das Löslichkeitsprodukt beträgt bei Raumtemperatur:

$$[K] \times [ClO_4] = 10^{-2,5} = 8912,5 \text{ (mmol/l)}^2$$

Für unsere höchste cochleäre Perchlorat-Dotierung (38,3 mmol/l) und eine maximale Kalium-Konzentration der Endolymphe (150 mmol/l) ergibt sich als Ionenprodukt:

$$38,3 \times 150 = 5740 \text{ (mmol/l)}^2$$

d.h. selbst in ungünstigster experimenteller Situation dürfte es - Übersättigungsphänomene spielen zudem eine Rolle - nicht zur Kaliumfällung kommen.

## III. PRÄPARATIVES

### 1. Vorbereitung der Tiere zum Experiment

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen im unsortierten Kollektiv beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 200 - 600 g verwendet. Vor der Narkose wurde der Preyersche Ohrmuschelreflex geprüft und unter Narkose sofort das Trommelfell mit einem Otoskop begutachtet. Nur Tiere, die keinen Hinweis auf eine akute oder durchgemachte Otitis media zeigten, wurden verwendet. Als Narkosemittel gaben wir Urethan (2 g Urethan mit Ringer auf 5 ml Gesamtlösung gebracht). Die Dosierung betrug 0,4 ml pro 100 g Körpergewicht. Die Eröffnung des Mittelohres von lateral geschah in einer etwas modifizierten Operationstechnik nach Rauch (1964), wie etwa bei Postulka (1977) für Perfusionsversuche beschrieben. Der operative Eingriff wurde so klein wie möglich gehalten.

### 2. Tracerbeladung und Wiederverschluß der Cochlea

Die letzten Operationsschritte wurden mit Hilfe eines binokularen Operationsmikroskopes (25 - 40fache Vergrößerung) ausgeführt. Die Cochlea wurde jeweils in der Scala tympani und der Scala vestibuli der Basiswindung mit einem Bohrloch (maximaler Durchmesser 100 µm) versehen. Wie bei der Perfusionstechnik des Perilymphraumes (Postulka 1977) wird die Scala vestibuli mit einer gefüllten Ausflußkapillare plus Silastic-Schlauch bestückt, die Scala tympani aber mit einer geeichten, etwa 10 µl fassenden Dosierkapillare, welche die radioaktive Lösung enthält. Beide Kapillaren werden mit wenig Histoacryl$^{R}$-Gewebekleber flüssigkeitsdicht eingeklebt. Nach Öffnen des freien Kapillaren- und des freien Schlauchendes reguliert man über Niveauänderung des mit Ringer-Lösung gefüllten Ausflußschlauches den Einlauf der radioaktiven Lösung. Ist die Dosierkapillare gerade leergelaufen, so werden sofort Kapillare und Schlauch verschlossen, beide Kapillaren rasch und nacheinander sauber ohne Flüssigkeitsaustritt gegen bleistift-

förmig gespitzte Perlonborsten ausgetauscht und diese wiederum mit wenig Histoacryl eingedichtet. Mit Hilfe eines vorher auf den Tierkopf gezeichneten Fadenkreuzes gelingt rasch die genaue und optimale Positionierung der Cochlea unter dem Collimator. In günstigen Fällen läuft die Kinetikmessung bereits etwa 5 min nach Perilymphaustausch.

## IV. MESSTECHNISCHES

### 1. Physikalisch-chemische und biologische Daten der verwendeten Radionuclide

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über technisch wichtige Daten der beiden verwendeten Radionuclide.

Unter sieben bekannten radioaktiven Isotopen des Chlors ist Chlor-36 das einzige fernab vom Herstellungsort meßtechnisch brauchbare. $^{36}Cl$ wird im Reaktor durch Neutronenbestrahlung des stabilen Isotops $^{35}Cl$ hergestellt. Als reiner $\beta^-$-Strahler liefert $^{36}Cl$ ein kontinuierliches Energiespektrum. Die Reichweite der Strahlung ist insgesamt klein und durch geringe Massenänderungen zwischen Meßobjekt und Detektor (Exsudat- oder Kondensattropfen!) in kritischer Weise störbar.

Das Chlorid-Anion kommt physiologisch ubiquität und mengenmäßig führend vor, ohne nennenswerte intra- extrazelluläre Konzentrationsgradienten. Bei Mensch und Meerschweinchen betragen die Liquor- und Perilymph-Konzentrationen um 120 - 130 mmol/l (Konishi 1978, Arnold 1979). Da Chlorid zudem in biologischem Milieu chemisch inert ist und keine selektiven Bindungsreaktionen eingeht, sind verhältnismäßig einfache Tracerkinetiken zu erwarten. In Korrektur älterer Annahmen kommt allerdings aktiven, energiefordernden Anionen-Transporten im Körper - auch dem Chlorid-Transport - erhebliche Bedeutung zu. Es ist also keineswegs so, daß das Chlorid-Anion nur passiv als Folge Brownscher Molekularbewegung, osmotischer Gradienten, elektrischer Felder oder der Elektroneutralitätsbedingung bei Verschiebung anderer Ionen transportiert wird. Wesentliche Argumente für einen aktiven epithelialen Anionen-Transport hat die nephrologische Forschung beigebracht (Burg 1976, Lucci 1979, Sohtell 1978, Zeuthen 1978, Kinne 1981).

| Radionuclid | $^{36}Cl$ | $^{99m}Tc \longrightarrow {}^{99}Tc$ | |
|---|---|---|---|
| Strahlungsart | $\beta^-$ | $\gamma$ | $\beta^-$ |
| physikalische HWZ | $3 \cdot 10^5$ a | 6,0 h | $2 \cdot 10^5$ a |
| Energie (MeV) | max. 0,71 | 0,14 | max. 0,29 |
| Halbwertsdicke ($g/cm^2$)<br>d.h. in Pb (mm) | | 0,25 (Pb) 5,0 (Al)<br>0,22 (Pb) ≈45 (Gewebe) | |
| mittl. Reichweite ($mg/cm^2$)<br>d.h. in Körpergewebe (mm) | 300<br>3 | | |
| Freigrenze ($\mu$Ci)<br>(Werte nach alter StrSchV)<br>in Klammern) | 1 (10) | 100 (100) | |
| pro Cochlea etwa applizierte Aktivität ($\mu$Ci) | 0,25 - 1 | 10 - 35 | |
| Anionen | $^{36}Cl^-$ | $^{99m}TcO_4^-$ | |
| Konz. (mmol/l)<br>der cochleär applizierten<br>radioaktiven Substanz | $\geq 30$ | $\leq 1 \cdot 10^{-5}$ | |
| Ionenradius (Å)<br>nicht hydratisiert | 1,81 | $\leq$ 3,0 - 3,5* | |
| Äquivalentgewicht | (35,5) 36 | 163 | |
| Diffusionskoeffizient ($cm^2/sec$)<br>für Konz. von ca. 100 mmol/l<br>in $H_2O$ bei 25°C | $1,94 \cdot 10^{-5}$ | $1,1 - 1,6 \cdot 10^{-5}$ * | |
| biolog. HWZ f. Gesamtkörper<br>(Schriftenreihe des BWF,<br>Strahlenschutz Heft 27) | 29 d | 1 d | |

* abgeschätzt (Jung) für tetraedrische Konfigurationen aus dem Bindungsabstand Tc - O sowie kristallchemischen Daten bzw. Diffusionskoeffizienten für Permanganat, Perrhenat und Perchlorat.

Tabelle 2:

Physikalisch-chemische Daten der Radionuclide $^{36}Cl$ und $^{99m}Tc$ sowie ihrer Anwendungsformen, der Anionen $Cl^-$ und $TcO_4^-$.

Dem Kernphysiker sind derzeit mindestens 20 radioaktive Isotope des Technetiums bekannt; ein unter irdischen Bedingungen stabiles Technetium-Isotop gibt es dagegen nicht. Ein Großteil der Isotope wird durch Beschuß von Molybdän-Targets mit schweren Kernteilchen erhalten, so das in dieser Arbeit verwendete Technetium-99m durch Neutronenbeschuß:

$$^{98}\text{Mo (stabil)} \xrightarrow[\text{Reaktor}]{n} {}^{99}\text{Mo} \xrightarrow[\text{HWZ } 66{,}7\text{h}]{\beta^-,\ \gamma}$$

$$^{99m}\text{Tc} \xrightarrow[\text{HWZ } 6\text{h}]{\gamma} {}^{99}\text{Tc} \xrightarrow[\text{HWZ } 2\cdot 10^5\text{a}]{\beta^-}$$

Meßtechnisch genutzt wird der mit Aussendung weicher monochromatischer $\gamma$-Strahlung verbundene Übergang des Kernisomeren $^{99m}$Tc (metastabiler angeregter Kern) in den Grundzustand $^{99}$Tc (vergleiche dazu Tabelle 2). Infolge der geringen Halbwertszeit sind die im Verlauf eines Experimentes über der Cochlea gemessenen Aktivitäten $a_{exp}$ zu korrigieren, gemäß

$$a_{echt} = a_{exp} \cdot e^{\frac{\ln 2}{360} \cdot t\,(\text{min})},$$

wobei für den Meßbeginn $t = 0$ gesetzt wird.

Infolge der K-Resonanzabsorption des Bleis ist dieses für die $^{99m}$Tc-Strahlung abschirmungsmäßig extrem günstig; und die Halbwertsdicken $d_{1/2}$ (in g/cm$^2$) differieren zu leichteren Metallen bis um den Faktor 20 (siehe Tabelle 2, 4. Zeile).

Seinem höheren Homologen Rhenium ist das Technetium chemisch ähnlicher als seinem niedrigeren Homologen Mangan (Kemmitt 1975). Dies erklärt die relativ gute Stabilität von Technetium. Verbindungen der Oxidationsstufe +7, also auch des hier verwendeten Pertechnetat-Anions $TcO_4^-$. In einigen Spezialpräparaten für die nuclearmedizinische Diagnostik wird Technetium nach gezielter Reduktion auch in der Oxidationsstufe +4 angewendet (siehe Präparationsvorschriften der Firma Amersham-Buchler, NEH, etc; Eckelman 1971, 1972).

Dem Pertechnetat kommen einige biologisch bemerkenswerte Eigenschaften zu. So ist es im Kontrast zum Chlorid ein körperfremdes Elektrolyt, von dem dank seiner Strahlungsqualität meßtechnisch verschwindend kleine Konzentrationen genügen (vergleiche Tabelle 2). Pertechnetat durchdringt, z. B. nach i.v.-Gabe, die Blut-Hirn-Schranke extrem schlecht und soll insgesamt geringe Gefäßwandgängigkeit haben und daher für Vascularisationsmessungen geeignet sein. Von epithelialen Drüsengeweben wird Pertechnetat selektiv gebunden, so in der Schilddrüse, den Speicheldrüsen, der Magenschleimhaut, der intestinalen Mucosa und den Plexus chorioidei. Nach i.v.-Gabe sind über Schild- und Speicheldrüsen maximale Speicherungen etwa nach 20 - 40 min bzw. 60 min erreicht; über dem Magen nach 30 - 60 min; in der Synovialflüssigkeit etwa 30 min. Nach Münzel (1973) soll das Pertechnetat zu etwa 70 - 75 % frei, zu etwa 30 - 25 % an Hochmolekulare gebunden in den Acinuszellen liegen. In reduzierter Form ($TcO_2$) beträgt die Eiweißbildung über 90 %.

Nach Hays (1973) ist das Pertechnetat im Blut zu etwa 65 - 90 % locker an Albumine gelagert, was kompetitiv durch Salicylate, Perchlorat und Jodid verringert werden kann. Bei der Dialyse beobachtet man eine schnelle und eine langsame Desorptionsphase, während ein geringer Aktivitäts-Anteil offenbar irreversibel gebunden bleibt. Die gesunde Schilddrüse vermag etwa 1 % der i.v. angebotenen Pertechnetatmenge aufzunehmen, wobei das Gros der Aktivität im Kolloid gefunden wird. Wie bei den Plexus chorioidei ist bei der Schilddrüse selbst durch retrograde Perchloratgabe das gesamte Pertechnetat verdrängbar. Dabei führt die Aufhebung der selektiven Drüsenspeicherung und Eiweißbindung zu erheblicher Umverteilung des Pertechnetats im Körper. Zur Verwendung von Perchlorat siehe auch die Punkte II.3 und V.

Die Fähigkeit zu selektiver Gewebebindung teilt das Pertechnetat mit einer Reihe einfacher anorganischer Anionen wie dem Jodid, Perchlorat, Rhodanid, Nitrat, Chlorat, Bromid, Fluorid und Tetrafluroborat (Bersin 1963, Bömer 1978, Perlmutter 1970). Quantitative Untersuchungen haben allerdings ergeben, daß Affinitäten

und Speicherorte nicht vollkommen identisch zu sein brauchen. So wird beispielsweise $TcO_4^-$ beim Schilddrüsen-Ca vermehrt, $J^-$ jedoch verringert gespeichert. Pertechnetat geht natürlich auch nicht die jod-äquivalente Bindung an Thyroxin und die anderen Schilddrüsenhormone ein. Am Magen wird Pertechnetat vorwiegend von den Belegzellen und damit insgesamt etwas stärker, Jodid aber von den Hauptzellen gebunden. Die Bindungsfähigkeit der Speicheldrüsen ist für Jodid im Mittel etwa doppelt so hoch wie für Pertechnetat; im einzelnen wurden folgende $J^-/TcO_4^-$-Quotienten angegeben: 2,6 für die mukoseröse Glandula sublingualis, 2,0 für die seromuköse Glandula submandibularis und 1,6 für die seröse Glandula parotis, wobei die Glandula parotis insgesamt die höchste Speicherkapazität und die rascheste Speicherungs- und Entladungsgeschwindigkeit aufweist.

## 2. Ansatz und Dosierung der Tracer-Substitutionslösungen - Strahlenschutz und Abschirmung

Chlor-36 wurde in einer 75 µCi- und einer 100 µCi-Charge als wässrige Kochsalzlösung von Amersham-Buchler in höchstmöglicher spezifischer Aktivität (10,4 bzw. > 3mCi/g Cl) bezogen und bis 16.4.75 bzw. ab 17.4.75 verwendet. Die aus den Herstellerdaten errechneten Überosmolaritäten von 40 bzw. 20 % wurden durch $H_2O$-Zusatz kompensiert (0,4 ml zu 1 ml bzw. 0,36 ml zu 1,45 ml). Um dabei zumindest die Hauptelektrolyte der Substitutionslösung gemäß einer Ringer-Lösung nach DAB 7 anzubieten (4 mmol/l K = 0,298 gKCl/l; 2,25 mmol/l Ca = 0,985 $gCaCl_2 \cdot 6H_2O$/l), wurde zu 50 ml des zur Verdünnung verwendeten Wassers zugesetzt: 52,2 mg KCl + 144,05 mg $CaCl_2 \cdot 4H_2O$

Technetium-99m wurde mit physiologischer Kochsalzlösung in Form von Natrium-Pertechnetat steril unter Luftzutritt aus einem Molybdän-99-Technetium-Generator für die nuclearmedizinische Diagnostik (Firma NEN, Normaktivität 225 mCi, Molybdat adsorbiert an $Al_2O_3$) zu 150 - 50 mCi/20 ml "ermolken".

Maximal 0,3 ml dieser Stammlösung, also maximal 2,5 - 1 mCi Technetium-99 m, wurden für Tierexperimente abgezweigt.

Die genannten Stammlösungen der beiden Radionuclide wurden jeweils in einer 1 ml-Primo-Tuberkulinspritze mit gummigedichtetem Stempel und Spitzenverschluß in einer Bleimanschette im Tresorraum aufbewahrt. Der pH-Wert wurde möglichst auf 7,0 - 7,4 eingestellt; er ist für das Innenohr jedoch erfahrungsgemäß nicht sonderlich kritisch, da die Lösungen praktisch keine Pufferkapazität besitzen. Zum Tagesbedarf wurden für wenige Tierexperimente im Tresorraum hinter Bleiglasschutz jeweils einige der unter Punkt III genannten selbstgezogenen, bauchigen Dosierkapillaren gefüllt. Diese waren bei einem Gesamtvolumen von maximal 10 - 15 µl in 2,5 µl Stufen roh graduiert; sie wurden in der Regel auf 7,5 µl aufgezogen. Die beidseits mit Silastic-Schlauch und Glasstöpsel verschlossenen Kapillaren wurden in einem Bleitransportbehälter in das Meßstockwerk transportiert und standen erst dort dem Doktoranden am Präparierplatz zur Verfügung.

Überlegungen zum Strahlenschutz können somit kurz gehalten werden, wobei ergänzend auf die Daten der Tabelle 2 verwiesen sei.

Pro Versuch werden in verschlossenen Glaskapillaren maximal etwa 0,5 µCi Chlor-36 oder 50 µCi Technetium-99m gehandhabt. Dies sind Mengen, welche selbst nach der seinerzeit noch nicht existierenden neuen Strahlenschutz-Verordnung unterhalb der Freigrenze liegen. In ungünstigen Fällen wird die Kapillare mit zwei Fingern der linken Hand 1-3 min gehalten. Mindestens 95 % der radioaktiven Lösung fließen anschließend binnen 1 - 3 min in die Cochlea ein, während der Experimentator in "kritischen" 5 - 20 min mit der Gesamtheit seines Körpers mindestens 30 - 50 cm von der Cochlea entfernt ist; Präparationstisch, Tierkörper und Operationsmikroskop sind zudem zwischengeschaltet. Während der Meßzeit besteht für den Experimentator höchstens für einige Minuten eine Notwendigkeit zur Tierkontrolle. Für eventuelle Ausscheidungen ist dem Tier eine Folie unterlegt; Wattedochte zur Kontrolle des Feuchtigkeitszustandes der Bulla werden in ein

beschriftetes Abfallgefäß abgelegt. Die Nachkontrolle des Tieres unter dem OP-Mikroskop bedarf ebenfalls nur weniger Minuten. Die Tierkadaver werden, verpackt und beschriftet, im Fall des Chlor-36 einige Jahre, im Fall des Technetium-99m einige Wochen in Tiefkühltruhen im Abfallraum gelagert. Die wieder verwendbaren Dosierkapillaren werden unter fließendem warmen Wasser innen und außen gereinigt. Nach allen theoretisch "kontaminationsfähigen" Arbeitsgängen werden die Hände gründlich gewaschen. Am Abend wird der Arbeitsplatz mit einem Großflächenzähler auf Kontaminationsfreiheit geprüft.

Fazit: Eine Strahlenbelastung durch Chlor-36 wäre nur bei Hautkontaminationen möglich. Diese kann jedoch aus der Art der Arbeitsgänge und unter bester Arbeitsfeldbeleuchtung zuverlässig verhindert werden. Für Technetium-99m sei eine Abschätzung unter extrem ungünstigen, praktisch nie realisierten Bedinungen angeführt: Bei 100 Experimenten in einem Jahr à 50 µCi sei eine Person jeweils 5 min lang abschirmungsfrei der Aktivität auf 30 cm nahe. Mit der Dosiskonstanten 0,70 (rem·cm$^2$/h·mCi) errechnet sich die Dosisleistung zu DL = 0,70·0,05/30$^2$ = 0,04 mrem/h, was bei einer effektiven Exposition von 500 min pro Jahr 0,325 mrem/a bedeutet. Bei einer amtlich angegebenen natürlichen und künstlichen Belastung des Menschen von (110 + 60) = 170 mrem/a beträgt die maximale zusätzliche Belastung somit also weniger als 1/500 des Umweltwertes!

## 3. Apparative Ausrüstung zur ß- und γ-Messung - Diskussion meßtechnischer Probleme

Die Meßtechnik hatte sich am Meßobjekt, der Cochlea mit ihren Abmessungen (Länge ≈8 mm, Basisbreite ≈4 mm, Apexbreite ≈ 2 mm) zu orientieren, wobei für beste Zählausbeute und beste Ortsauflösung der Detektor möglichst nahe herangebracht, d.h. möglichst in das Wundgebiet eingeführt werden sollte.

Für die als vorläufig anzusehenden ß-Messungen (Chlor-36) stand ein altes Strahlungsmeßgerät FH 90 (Frieseke und Hoepfner, Erlangen) mit den Zusatzgeräten FH 526 und FH 901 zur Verfügung. Die Zählraten mußten direkt abgelesen und unmittelbar von Hand tabelliert werden. Als Detektor diente zunächst ein $\alpha$-ß-Miniaturzählrohr FHZ 22 (siehe Abbildung 1 a; Fensterdurchmesser 2,5 mm, Massenbelegung = ca. 2 mg Glimmer/$cm^2$), das im Mittel bis auf 5 mm an die Cochlea herangebracht werden konnte. Das mittlere Zählraten/Nullraten-Verhältnis war mit ZR' : NR = 93,5 : 1 für Meßbeginn sehr gut. Nach Ausfall des nicht mehr ersetzbaren FHZ 22 mußten größere $\alpha$-ß-Endfensterzählrohre des Typs FHZ 80 (siehe Abbildung 1 b; Fensterdurchmesser 15 mm, Massenbelegung ca. 1,5 - 2,5 mg Kohle + Glimmer/$cm^2$) verwendet werden. Zur Reduzierung der Nullrate und zur Feinfokussierung mußte werkstattseitig ein Blei-Collimator angefertigt werden (Abbildung 1 c). Die Collimatorspitze konnte im Mittel bis auf 7,5 mm an die Cochlea herangeführt werden. Bei zwar besserer mechanischer und elektrischer Stabilität mußte mit diesem größeren Zählrohr eine erhebliche Verschlechterung der Zählrate hingenommen werden: im Mittel zu Meßbeginn ZR' NR = 21,5 : 1.

Hier - wie auch bei den $\gamma$-Messungen - war stets ein Feuchtigkeits- und Kontaminationsschutz der Zählrohr- oder Collimatorspitze durch eine übergestreifte Hostaphanfolie R4 RN HAE 00752 (0,7 mg/$cm^2$) erforderlich.

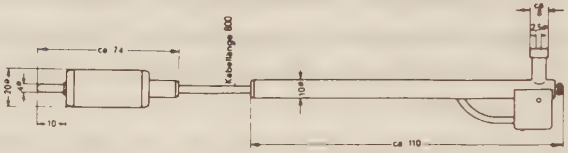
Die $\gamma$-Messungen (Technetium-99m) konnten mit modernerer Ausrüstung durchgeführt werden. Über eine Ratemetereinheit LB 242 K (Firma Berthold, Wildbad) wurde ein Natriumjodid-Scintillationszähler SZ 20/20H (siehe Abbildung 2 a) betrieben, der stirnseitig einen serienmäßigen 7-Loch-Collimator LB 2734 trug. Dieser Collimator erwies sich für unsere Zwecke als ideal, da wir mit einem mittleren experimentellen Cochlea-Collimator-Abstand von 22,1 mm die fokussierungsmäßig optimale A - A-Ebene, d.h. die "Hauptebene" = 18,5 mm, (siehe Abbildung 2 b) nahezu einstellen konnten. Das dabei erzielte mittlere Zählratenverhältnis für Meßbeginn ZR' : NR = 56,0 : 1 ist sehr gut. Bei Ratemeterbetrieb in Schaltung

"Integration" ist eine automatische und lediglich bezüglich der Tierüberwachung kontrollbedürftige Versuchsführung möglich, da ein Siemens-Kompensationsschreiber M 936 (LB 7030) angeschlossen war. Die einigermaßen einfache manuelle Versuchsauswertung kann anschließend zu beliebiger Zeit erfolgen.

Abbildung 3 zeigt für die drei eingesetzten Detektoren und drei Radionuclide die Ortsauflösungskurven für experimentell realisierbare Abstände Cochlea - Zählrohr-(Collimator-)Unterkante. Dazu wurde jeweils ein Cochlea-Phantom, welches den Aktivitäts- und Geometrieverhältnissen der echten Cochlea nahekommt, millimeterweise horizontal unter dem Detektor vorbeibewegt. Für den Siebenloch-Collimator ergab sich für $^{99m}$Tc-Präparat - Collimator-Abstände zwischen 10 und 30 mm keine nennenswert schlechtere Ortsauflösung als für den Abstand 20 mm. Für den zu den $^{36}$Cl-Messungen eingesetzten Collimator (Abbildung 1 c) zeigten wenige Kontrollmessungen eine in der Vertikalen noch erheblich bessere Ortsauflösung (Faktor 3 bis 6) als in Abbildung 2 b für den zu den $^{99m}$Tc-Messungen verwendeten Collimator. Jedenfalls darf für alle Anordnungen zu den $^{36}$Cl- und $^{99m}$Tc-Messungen die Ortsauflösung als sehr gut bezeichnet werden. In Konsequenz gelingt damit einerseits zu Meßbeginn eine exakte Fokussierung über der Cochlea rasch, während andererseits eine nennenswerte Untergrunderhöhung als Folge einer Aktivitätsverteilung über dem gesamten Tierkörper im Versuchsablauf nicht eintreten sollte. Die Kurve C in Abbildung 3 gibt zugleich eine Vorstellung, wie schwierig es werden kann, wenn man mit einem harten $\gamma$-Strahler wie $^{22}$Na (1,27 MeV; $d_{1/2}$ = 12 g/cm$^2$ = 11 mm Pb) messen und dabei scharf über einem kleinen Objekt fokussieren will (van Stappen 1981); selbst für Minidektoren werden starke, platzraubende Bleiabschirmungen erforderlich.

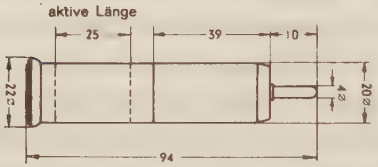
Alpha-Beta-Miniaturzählrohr FHZ 22

1a




Alpha-Beta-Endfensterzählrohr
FHZ 80

1b




1c

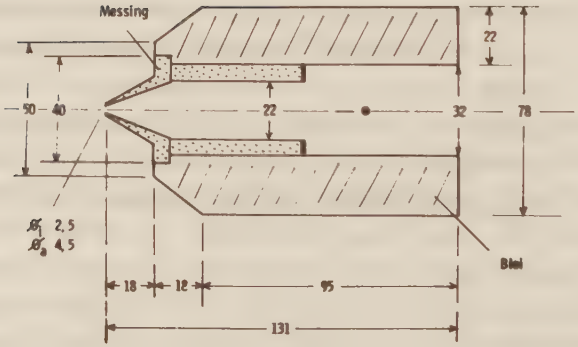
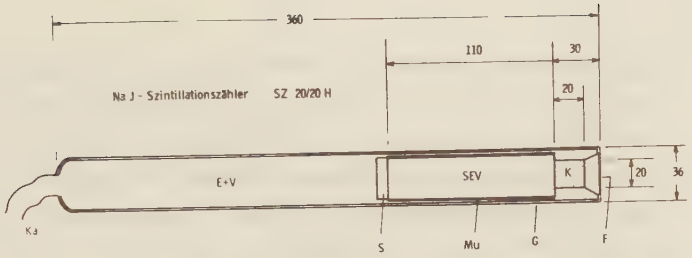



Abbildung 1:

Zählrohre und Collimator für die ß-Messung (Chlor-36). (alle Maße in mm)

2a




2b

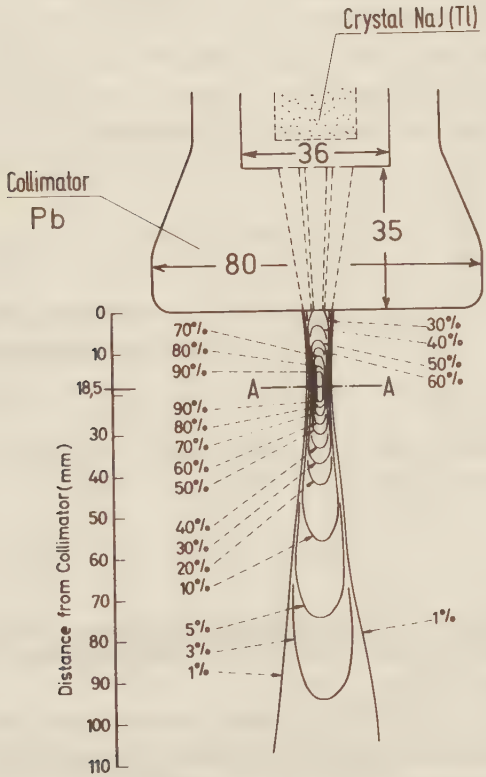



Abbildung 2:

Detektor und Collimator für die $\gamma$-Messung (Technetium-99m). (alle Maße in mm)

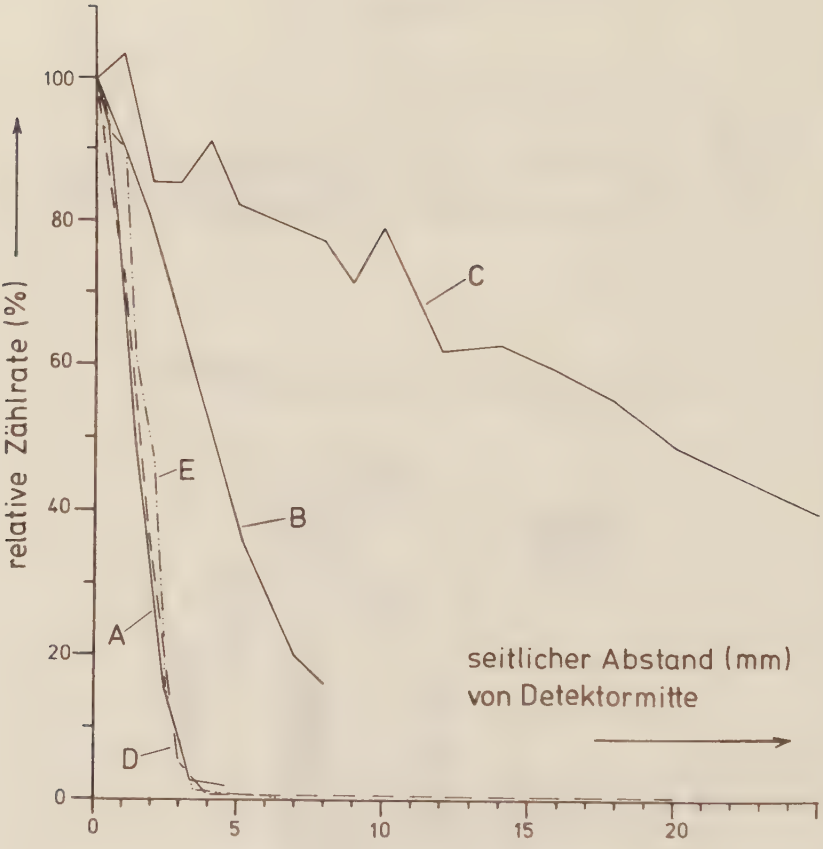



Abbildung 3:

Ortsauflösungskurven für verschiedene Detektorsysteme mit verschiedenen Radionucliden unter experimentell realisierbaren Abständen Cochlea - Collimator.

A : FHZ 22; $^{36}Cl$; Abstand 6 mm; ————
B : FHZ 22; $^{36}Cl$; Abstand 16 mm; ————
C : FHZ 22; $^{22}Na$; Abstand 6 mm; ————
D : SZ 20/20 H + Collimator (Abb. 2); $^{99m}Tc$; Abstand 20 mm; — — —
E : FHZ 80 + Collimator (Abb. 1 b + 1 c); $^{36}Cl$; Abstand ca. 2 mm; —··—··—

Um es bezüglich der Verteilungs- und Reboundphänomene nicht ausschließlich bei Vermutungen zu belassen, wurde für jedes Radionuclid zunächst ein Experiment angeschlossen. Die wie üblich präparierten Tiere wurden mit der diesmal nicht traumatisierten Cochlea (Cochleaperiost und Bullaschleimhaut intakt!) unter dem Detektor justiert. In eine Vena poplitea wurde dann ein 0,25 ml-Ringer-Bolus injiziert, welcher die für eine Cochleafüllung übliche Radionuclidmenge enthielt. Für einige Zeit wurde die Zählrate (ZR) über der Cochlea sorgfältig registriert; vorausgegangen war eine ausreichende Kontrolle der Nullrate (NR). Wie Tabelle 3 zeigt, ändern sich die Zählraten nur geringfügig, nehmen aber bezüglich Vorzeichen, zeitlichem Gang und Radionuclid einen "vernünftigen" Verlauf. Die Daten sind statistisch nicht gesichert, zeigen aber die Größenordnung einer eventuell erforderlichen "Untergrundkorrektur" mit fortschreitender Meßzeit (siehe auch Punkt V.1).

| 27.8.75 b | | 27.8.75 a | |
|---|---|---|---|
| $^{36}Cl$ (0,5 µCi) | | $^{99m}Tc$ (35 µCi) | |
| t (min) | ZR | t (min) | ZR |
| 0 | 1 x NR | 0 | 1 x NR |
| 45 | (1+0,1)xNR | 60 | (1+0,75)xNR |
| 90 | (1+0,15)xNR | 120 | (1+0,85)xNR |
| | | 180 | (1+0,95)xNR |

Tabelle 3:
Zeitlicher Gang der Zählraten über der Cochlea nach i.v.-Applikation.

Extrapoliert man die ZR-Werte nach Tabelle 3 für $^{99m}Tc$ gegen $t = 0$, so resultiert ZR $\approx$ (1+0,65)xNR für die Phase ungefähr homogener Körperverteilung unmittelbar nach Applikation. In guter Übereinstimmung damit ergab sich bei einem 20 µCi-Phantomtest für einen seitlichen Präparatabstand von 70 bis 100 mm - etwa dem

Schwerpunkt des Tierkörpers entsprechend - eine Zunahme der Nullrate um den Betrag 0,4xNR. Dieser kleine Störanteil kann bei zukünftigen $^{99m}$Tc-Messungen durch eine wenige Millimeter starke Blei-Ummantelung des Zählrohrschaftes (Abb. 2 a) sicher ausgeschaltet werden.

Abschließend sei nochmals erinnert, daß den anspruchsvollen experimentellen Wünschen,

- so einer guten Zählstatistik durch sehr hohe Zählraten
- und damit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung
- sowie einer extrem scharfen Fokussierung
- und einem Ausbleiben jeglichen Rebound-, Speicher- und Untergrundeffekts nach Resorption aus der Cochlea
- unter streng physiologischen Bedingungen bei Vitalerhaltung einer nicht traumatisierten Cochlea,

begrenzte Realisierungsmöglichkeiten gegenüberstehen, Kompromisse daher immer eingegangen werden müssen.

So ist $^{36}$Cl zwar ein physiologisch idealer Tracer, der auch scharf fokussierend gemessen werden kann, allein die Messungen sind außerordentlich störanfällig. Schon kleinste Änderungen der Zwischenschicht (Transudat, Blut, Kondensattröpfchen, Masseterbewegungen, etc.) verfälschen die $\beta^-$-Zählrate drastisch. So wird bei einer mittleren Reichweite $X_\beta$ von 0,223 g Al/cm$^2$ durch eine Knochen- oder Feuchtigkeitsschicht von 1 mm die Adsorption um mindestens zwei Halbwertdicken, also um mindestens 75 % erhöht. Sichtkontrollen und Sondierungen mit Wattedochten sind daher im regelmäßigen Abstand von 15 bis 30 min erforderlich. Zur Abschätzung von ß-Absorptionen können näherungsweise die folgenden Formeln dienen:

$$E_{mittel} \approx 1/3\, E_{max}$$

$$X_\beta\ (g\ Al/cm^2) \approx 0,54 \times E_{max}(MeV) - 0,16 \approx 5(\text{bis } 10) \times d_{1/2}$$

(diese Gleichung gilt etwa ab 0,5 bis 1 MeV für $E_{max}$)

wobei $E_{max}$ die Maximalenergie im kontinuierlichen ß-Spektrum, $X_{ß}$ die mittlere Reichweite und $d_{1/2}$ die Halbwertsdicke bedeuten.

Für den weichen $\gamma$-Strahler $^{99m}Tc$ entfallen diese Feuchtigkeitseffekte weitgehend, da bei einem Absorptionskoeffizienten von etwa 0,14 $cm^2/g$ eine Feuchtigkeitsschicht von 1 mm bestenfalls eine Absorptionszunahme von 1,5 % bedingt. Dagegen wird $^{99m}TcO_4^-$ als unphysiologischer Tracer selektiv und in nicht exakt bekannter Weise im Körper gespeichert. Das Marktangebot an physiologisch sinnvollen schwachen $\gamma$-Strahlern ist indessen sehr begrenzt. Bei reichlich verfügbaren harten $\gamma$-Strahlern, genannt seien $^{22}Na$, $^{42}K$, $^{134}Cs$ und $^{47}Ca$, stehen Abschirmungs- und Collimationsprobleme ganz im Vordergrund (siehe z. B. van Stappen 1981).

# V. EIGENE EXPERIMENTE

## 1. Allgemeines

Insgesamt wurden Daten aus 115 Tierversuchen gesichtet und bewertet. Infolge einer 1974/75 noch wenig komfortablen Ausrüstung, mußten Zählröhren direkt abgelesen werden (Chlor-36-Versuche) oder Schreiber-Integrationskurven ausgemessen und um den Radionuclid-Eigenzerfall korrigiert werden (Technetium-99m-Versuche). In allen Fällen waren manuell zahlreiche Zwischentabellen zu erstellen.

Voraussetzungsfrei wurden sodann die über der Cochlea gemessenen Aktivitäten tabellarisch (vereinzelt auch graphisch) als Relativmaß $A_t/A_{10}$ (%) gegen die Zeit t (min) dargestellt. Dabei ist $A_t$ die zu beliebiger Zeit, $A_{10}$ die 10 min nach Beladung der Cochlea gemessene Aktivität. Der Bezugswert $A_{10}$ konnte in der Regel direkt gemessen werden, da die Messungen im Mittel etwa 7 - 8 min nach Einbringen der Aktivität begannen (vergleiche Tabellen 5, 8 a, 8 b); in anderen Fällen wurde der Bezugswert $A_{10}$ inter- oder extrapoliert.

Die Gesamtheit der Versuche gliedert sich gemäß Tabelle 3 a.

| | mit Chlor-36 | mit Technetium-99m |
|---|---|---|
| ohne Dotierung | 21 | 22 |
| kleine Furosemidmenge | 11 | 14 |
| große Furosemidmenge | 12 | 15 |
| Perchlorat i.v. | - | 15 |
| Perchlorat i.c. | - | 5 |
| gesamt | 44 | 71 |

Tabelle 3 a:

Übersicht über die Anzahl der insgesamt durchgeführten Versuche.

Zur Darstellung und Interpretation der umfangreichen Experimente erwiesen sich insbesondere tabellarische Übersichten als zweckmäßig. Sie sind im Abschnitt V.5. zusammengefaßt; und auf sie wird im folgenden Text immer wieder Bezug genommen.

Tabellen 4 a, 4 b, 5, 8 a, 8 b: Mittelwerte wichtiger Basisdaten, so etwa der Dosierungen, der zwangsläufigen oder adjuvierenden Volumensubstitution, des für die Meßgenauigkeit wichtigen Zählraten/Nullraten-Verhältnisses, der Präparations- und Meßzeiten.

Tabellen 6 a, 6 b, 6 c, 9 a, 9 b, 9 c, 9 d, 9 e: Die in Abschnitt V.2. und in Abbildung 4 a erläuterten voraussetzungsfrei ermittelten Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$ für sämtliche Einzelversuche sowie Mittelwertsdarstellungen dazu.

Tabellen 7 a, 7 b, 7 c, 10 a, 10 b, 10 c, 10 d, 10 e, 10 f, 10 g: Die in Abschnitt V.2. und in Abbildung 4 a skizzierten, bereichsweise unter Annahme eines e-funktionalen Aktivitätsverlaufes berechneten Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$ sowie Mittelwertsdarstellungen dazu.

Tabellen 11 a, 11 b, 11 c, 11 d: Daten zum Wilcoxon-Test an den $T_a$- bis $T_e$- bzw. $T_f$-Werten. Vergleich der Versuche ohne und mit Dotierung, sowie Vergleich der dotierungsfreien Chlor-36- und Technetium-99m-Versuche gegeneinander.

Tabellen 12 a, 12 b: Nach halblogarithmischer graphischer Darstellung (Abbildungen 4 b, 5, 6 a, 6 b) bereichsweise berechnete Halbwertszeiten $T_I$ bis $T_{IV}$.

## 2. Skizzierung der Auswertungsversuche

Für jedes einzelne Experiment erhält man als primäre Information - tabellarisch oder graphisch festgehalten - eine "Clearance-Kurve", wobei die relative Aktivität $A_t/A_{10}$ (%) als Funktion der Zeit t (min) wiedergegeben wird. Je nach experimentellen Bedingungen ist dieser Verlauf mehr oder weniger glatt und über verschieden lange Zeiträume zu verfolgen. Auf die Wiedergabe der Masse der primären Daten muß hier verzichtet werden.

Es ergab sich das Problem der Sichtung, Komprimierung und Interpretation dieser Daten. Abgesehen von technischen Schwierigkeiten, insbesondere bei den ersten Experimenten, erschwert die große physiologische Schwankungsbreite - eine immer wieder zu machende Erfahrung - eine einheitliche Interpretation. Da die Aussagegenauigkeit bestenfalls mit der Wurzel aus der Anzahl der Experimente zunimmt, ließ sich die wünschenswerte Genauigkeit aus Arbeits- und Kostengründen nicht immer realisieren.

Es wurde nun, sozusagen stufenweise, versucht, zu quantitativen Aussagen zu kommen:

1. Voraussetzungsfrei, d.h. ohne Annahme eines bestimmten funktionalen Zusammenhanges, wurden die Zeitintervalle bestimmt, in denen die relative Aktivität von 100 auf 50 %, von 50 auf 25 %, von 25 auf 12,5 %, von 12,5 auf 6,25 %, etc., abfällt und als Halbwertszeiten $T_1$, $T_2$, $T_3$, $T_4$, etc., bezeichnet. Diese Werte sowie normierte Größen sind in den Tabellen 6 und 9 festgehalten. In Abbildung 4 a ist das Vorgehen bei dieser einfachen Methode skizziert. Eine gewisse Einschränkung zu "voraussetzungsfrei" liegt bei den eingeklammerten Daten der Tabellen 6 und 9 vor. Hier wurde der nächste Bezugswert, beispielsweise der Abfall auf 25 % oder 12,5 %, experimentell nicht ganz erreicht und daher eine Extrapolation unter Annahme einer e-Funktion vorgenommen. Zur Erkennung einer eventuellen Kinetikänderung als Folge einer Dotierung erscheinen die $T_1$- bis $T_4$-Werte als zu grob.

2. Bereichsweise in 30- bis 60-Minuten-Intervallen wurden die experimentellen Clearance-Kurven jeweils durch eine e-Funktion angenähert (hp-Programm Stat 1-23A "Expotential-Kurvenanpassung"), wobei sich meist ein Bestimmtheitsmaß $r^2 = \gg 0{,}80$ bis 0,99, häufig $\gg 0{,}95$ ergab. Die Zeitintervalle sind hier - im Gegensatz zur $T_1$- bis $T_4$-Bestimmung - so gewählt, daß die erste berechnete Halbwertszeit $T_a$ stets vor einer fiktiven oder echten (Furosemid-)Applikation endet. Die Phasen "a" mit $T_a$ sind also jeweils zur Normierung und zum gegenseitigen Bezug verschiedener Versuchsklassen geeignet. Die folgenden Halbwertszeiten $T_b$, $T_c$, etc., gehören zu den Phasen "b" und "c", etc., nach einer eventuellen Applikation, sind also zur Erkennung einer eventuellen Wirkung auf das Innenohr geeignet. Die derart errechneten Halbwertszeiten $T_a$, $T_b$, $T_c$, etc., finden sich in den Tabellen 7 und 10. In Abbildung 4 a findet sich wiederum eine schematische Erläuterung dazu.

   Versuchsweise wurden Halbwertszeiten $T_a$, $T_b$, $T_c$, etc., nach einem verkürzten Verfahren berechnet. Unter Vorgabe einer e-Funktion wurde lediglich mit dem ersten und dem letzten Meßpunkt des betreffenden Zeitintervalls gerechnet. Geachtet wurde dabei darauf, daß sich diese beiden Werte harmonisch in die Folge benachbarter Werte einfügten, also nicht zufällig besonders herausfielen. In den Doppelzeilen der Tabellen 7 a und 7 b sowie 10 a bis 10 e stehen die so ermittelten Halbwertszeiten als untere, die mit dem hp-Programm berechneten als obere. Es lag nahe, innerhalb dieser Doppelzeilen Korrelationen zu prüfen. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 7 c sowie 10 f und 10 g. Die simultane Betrachtung der Mittelwerte $\bar{T}$ (die möglichst wenig differieren sollen), der Geradeneigung $a_1$ und des Korrelationskoeffizienten r (die beide nahe bei 1 liegen sollten) zeigt die Grenzen dieser auswertungstechnischen Vereinfachung, die zu einer ersten Abschätzung der Halbwertszeiten wohl brauchbar ist.

3. Zum Vergleich der $T_a$-, $T_b$-, $T_c$-Werte, etc., aus verschiedenen Versuchsgruppen oder Versuchsphasen eignet sich der Wilcoxon-Test. Die Ergebnisse sind für die zuverlässigeren hp-Daten in den Tabellen 11 wiedergegeben. Die Meßgröße

"2p" bezeichnet hier die Wahrscheinlichkeit eines Irrtums beim Verwerfen der Nullhypothese, d.h. beim Verwerfen der Aussage "die beiden verglichenen Wertegruppen gehören zum gleichen Grundkollektiv". Je kleiner 2p, desto wahrscheinlicher also sind die verglichenen Versuchsgruppen als verschieden zu werten. Bei großzügiger Interpretation der Aussagen der Statistik (die Vergleichsgruppen müssen ausreichend groß, die Einzelwerte normalverteilt sein) darf für Tierexperimente etwa gelten: $2p < 0{,}20$ = Trend angedeutet, $2p < 0{,}10$ = ausgeprägter Trend, $2p < 0{,}02$ = signifikant, $2p < 0{,}005$ = hochsignifikant.

4. Eine geschlossene approximative mathematische Beschreibung des gesamten Aktivität-Zeit-Verlaufes. Dies ist prinzipiell für jeden Einzelversuch wie auch für die Mittelwerte eines Versuchstyps (siehe die Abbildungen 4 a bis 6 b) möglich, wobei die erste Methode die theoretisch richtige ist.
So kann man mit einem Analogrechner den gesamten jeweiligen Kurvenverlauf optimal approximieren, wobei aber aus der resultierenden unübersichtlichen Funktion schwerlich auf zugrundeliegende Mechanismen geschlossen werden kann. In der Praxis versucht man meist, mit einer Linearkombination möglichst weniger e-Funktionen auszukommen, eine Darstellung, welche durch biologisch plausible Compartment-Modelle anschaulich (und realistisch?) wird:

$$A = A_{01} \cdot e^{-k_1 t} + A_{02} \cdot e^{-k_2 t} + A_{03} \cdot e^{-k_3 t} \ldots . \text{ etc.}$$

Allerdings ist eine derartige rechnerische oder graphische Auflösung der experimentellen Clearance-Kurven in Einzelanteile auch nur dann ohne Willkür möglich, wenn sich die Geschwindigkeitskonstanten k hinreichend unterscheiden und ausreichend lange gemessen werden konnten. Die Konstanten $A_0$ geben ein Maß für die Anteiligkeiten der einzelnen Compartmente. Zum Zeitpunkt $t = 0$ gilt:

$$A = A_0 = A_{01} + A_{02} + A_{03} \ldots . \text{ etc.}$$

Mit den Abbildungen 4 b bis 6 b sowie den zugehörigen Tabellen 12 a und 12 b haben wir für die Mittelwerte eine ähnliche Auswertung versucht. In logarithmisch-linearer Darstellung ergeben sich bereichsweise lineare Beziehungen, denen die Halbwertszeiten $T_I$ bis $T_{IV}$ zugeordnet sind. Eine derartige bereichsweise Darstellung durch jeweils eine e-Funktion - also nicht der Gesamtkurve durch eine Linearkombination von e-Funktionen - ist theoretisch schwer verständlich, vielmehr empirisch zu nennen.

5. Die primären experimentellen Daten sind durch zahlreiche Störeffekte belastet. Diese sollen wenigstens aufgezeigt und diskutiert werden, während sich eine explizite quantitative Korrektur für die unter beschränkten experimentellen Bedingungen 1974/76 gewonnenen Daten noch nicht verwirklichen ließ.

So bedingen technische Unzulänglichkeiten im Verein mit der Statistik des radioaktiven Zerfalls einen wenig glatten Verlauf der Clearance-Kurven. Durch ein Glättungsprogramm unter Gewichtung im Binominalkoeffizienten-Schema (Dr. K. Schindler, HNO-Klinik Würzburg) konnte der Kurvenverlauf wesentlich harmonischer gestaltet werden (siehe Abbildungen 4 a bis 6 b). Durch Iteration wurden jeweils aus den Koordinatenwerten von vier oder fünf benachbarten experimentellen Punkten die Koordinaten eines korrigierten neuen Punktes berechnet, in der Weise

$$(1xP_1 + 3xP_2 + 3xP_3 + 1xP_4)/8 \quad \text{bzw.}$$

$$(1xP_1 + 4xP_2 + 6_xP_3 + 4xP_4 + 1xP_5)/16,$$

in den Abbildungen abgekürzt als 1-3-3-1 bzw. 1-4-6-4-1 markiert.

Zu den technischen Unzulänglichkeiten sind beispielsweise relativ kleine Zählraten, Tierbewegungen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die Traumatisierung des perforierten Ligamentum spirale und Wundexsudate zu zählen. Beim Wiederverschluß der Cochlea trat mitunter etwas aktive Lösung aus den Bohrlöchern aus und verblieb partiell, mit dem Gewebekleber Histoacryl eingeklebt, im Sicht-

bereich des Collimators. Auch bei technisch völlig einwandfreier Präparation kann eine ganz geringe Aktivitätsmenge am Verschlußstöpsel des Bohrloches in gleicher Weise gebunden sein. Ein Aktivitätsanteil von einigen ‰ bis zu einigen % kann so zu einem zeitkonstanten Untergrund beitragen, also die Meßwerte nach sehr langem Versuchslauf verfälschen. Sehr langsame Compartments, so die knöchernen Anteile der Cochlea, die für die Massenbilanz in den ersten Versuchsphasen zu vernachlässigen sind, können durch Aufbau eines kleinen Aktivitätspools bei langem Versuchslauf in ähnlicher Weise zu einem scheinbaren Untergrund beitragen. Dieser Effekt wäre für jeden Tracer spezifisch.

Eine größere interindividuelle Variabilität der Clearance-Kinetiken ist von seiten der Innenohr-Vaskularisation, der Kreislaufparameter sowie der Narkosetiefe zu erwarten. Weitere, hauptsächlich tracerspezifische Störfaktoren sind in den folgenden Texten kurz angesprochen.

Trotz der Komplexität der Gesamtcochlea bezüglich möglicher Verteilungsräume und zu erwartender Resorptionsmechanismen wird verschiedentlich global und grob über einen großen Zeitbereich, eventuell über den gesamten Versuchsverlauf, das Bild eines einfachen exponentiellen Abfalls beobachtet (siehe Tabellen 4 a und 4 b). Natürlich kann dies ein zufälliges Resultat mehrerer gegenläufiger Einflüsse sein.

Einen Eindruck von der Größenordnung gegebenenfalls vorzunehmender Korrekturen vermitteln die Tabellen 4 a und 4 b. So konnten in einigen Experimenten bei sehr langem ungestörten vitalen Verlauf ungefähre Endwerte des zeitlichen Aktivitätsabfalls beobachtet werden. Sie geben ein Maß für die maximale Untergrund-Korrektur aus den vorgenannten Gründen. Von Interesse ist gleichfalls der postmortale Aktivitätsverlauf, der in einer ausreichenden Anzahl von Fällen ausreichend lange verfolgt wurde. Bei extremen Schwankungen ergibt sich unter Vorgabe einer linearen Regression im Mittel ein geringfügiger zeitlicher Aktivitäts-

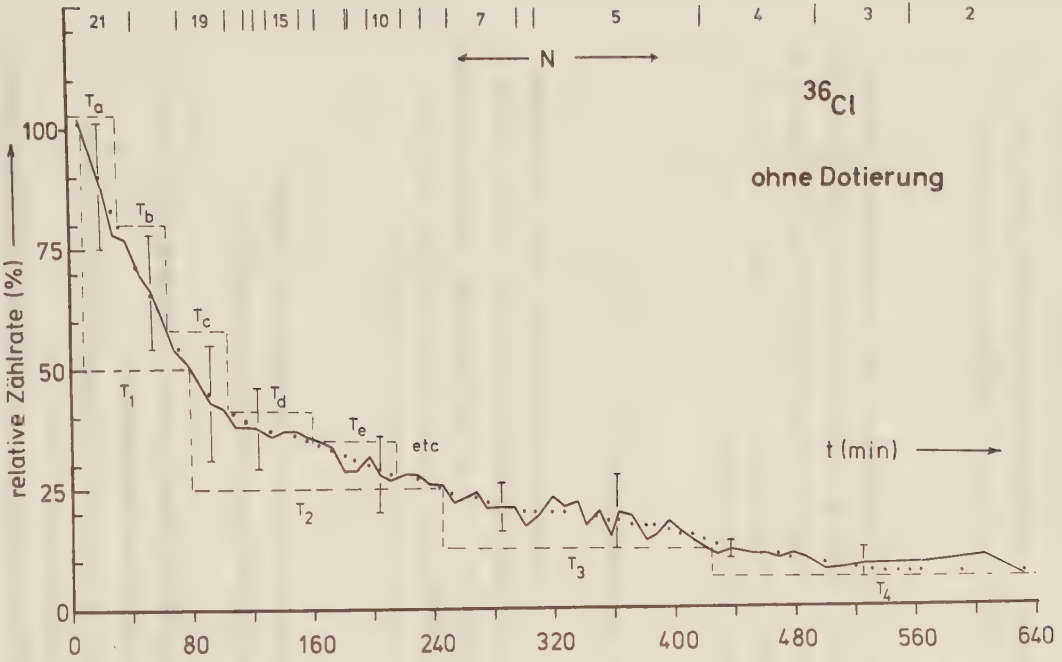



Abbildung 4 a:

Cochleäre Chlorid-Clearance ohne experimentelle Beeinflussung. Mittelwerte des zeitlichen Aktivitätsverlaufes, roh (————) und geglättet ( · · · · ·).

Eingetragen sind ferner: die Anzahl N der bereichsweise einbezogenen Einzelversuche, repräsentative Standardabweichung für einige Meßpunkte sowie Marken zur Ermittelung der in dieser Arbeit diskutierten Halbwertszeiten $T_1$, $T_2$, $T_3$ ·····, $T_a$, $T_b$, $T_c$ ····· .

abfall, der durch Difussionsphänomene und Austritte in den Mittelohrbereich zwanglos erklärbar ist. Gleichzeitig belegt der Postmortalverlauf, daß die in vivo gemessenen Kinetiken tatsächlich physiologischen in vivo-Faktoren zuzuordnen sind.

Die Qualität, d.h. die Zuverlässigkeit, aller Versuche haben wir nach einer fünfstufigen Skala klassifiziert. Berücksichtigt wurden alle Protokollunterlagen zum Tierzustand, zur Präparation und zum Ablauf der Clearance-Messungen selbst. Gemäß Tabellen 4 a und 4 b ergeben sich die Versuchsqualitäten quasi nach einer Gaußschen Häufigkeitsverteilung.

### 3. Zu den Experimenten mit Chlor-36

Auf Tabelle 4 a mit ergänzenden Basisdaten sowie auf Tabelle 5 sei nochmals hingewiesen. Eine Angabe der mittleren applizierten Aktivität in Tabelle 5 konnte unterbleiben, da - anders als beim Pertechnetat - mit einer einheitlichen Stammlösung (0,0535 bzw. 0,0552 $\mu$Ci/$\mu$l) gearbeitet wurde. Das mittlere cochleär applizierte Volumen belief sich auf ca. 7,5 $\mu$l.

Der Gesamtverlauf der Clearance-Kurven (Mittelwerte) wird durch zwei e-Funktionen ausreichend gut beschrieben (siehe Tabelle 12 a).

Als spezielle Störfaktoren spielten bei den Kinetikmessungen u. U. herein:
- Zählrohrinstabilitäten und Erdungsstörungen
- Änderungen des absorbierenden Zwischenmediums: Wundtransudat oder Kondensat (siehe dazu Abschnitt IV.3)
- in wenigen Fällen erhöhte Ausgangsosmolarität der Cochleafüllung (Tracerlösung 435 mosml/l in 1:1-Mischung mit nativer Perilymphe zu einer definitiven Osmolarität von ca. 375 mosmol/l).

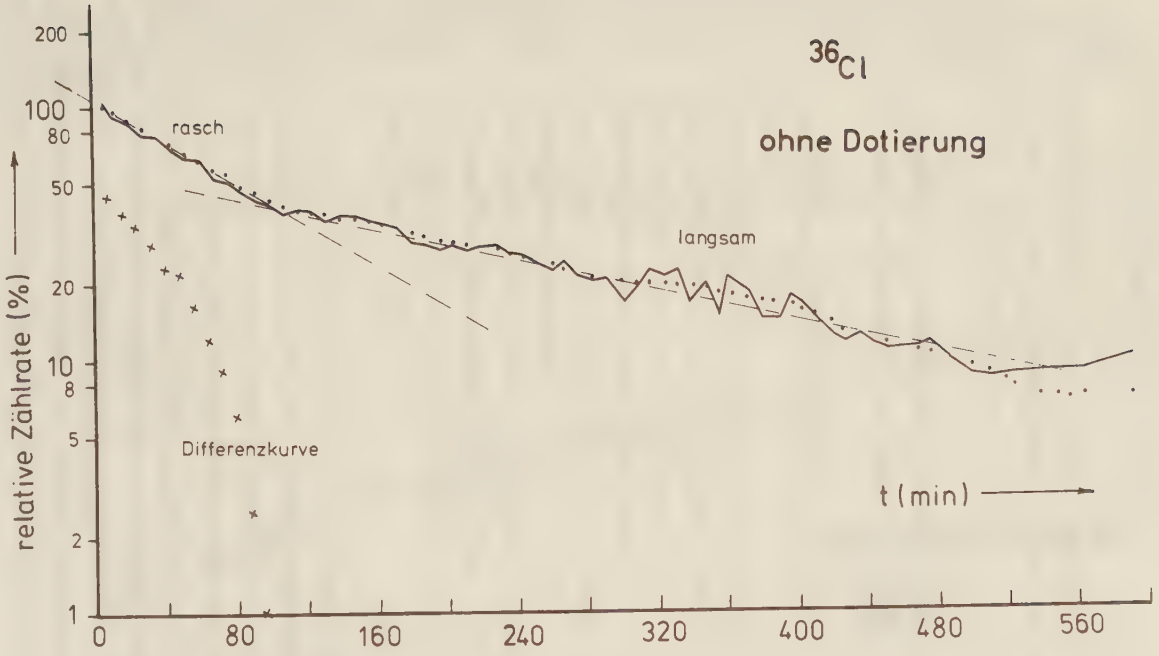



Abbildung 4 b:

Cochleäre Chlorid-Clearance ohne experimentelle Beeinflussung. Werte der Abbildung 4 a in halblogarithmischer Darstellung. Bereichsweise Näherung durch Geraden, somit Beschreibbarkeit durch jeweils eine e-Funktion. Eingetragen ist ferner eine Differenzkurve durch Subtraktion der "langsamen" e-Funktion vom Anfangsbereich der experimentellen Kurve.

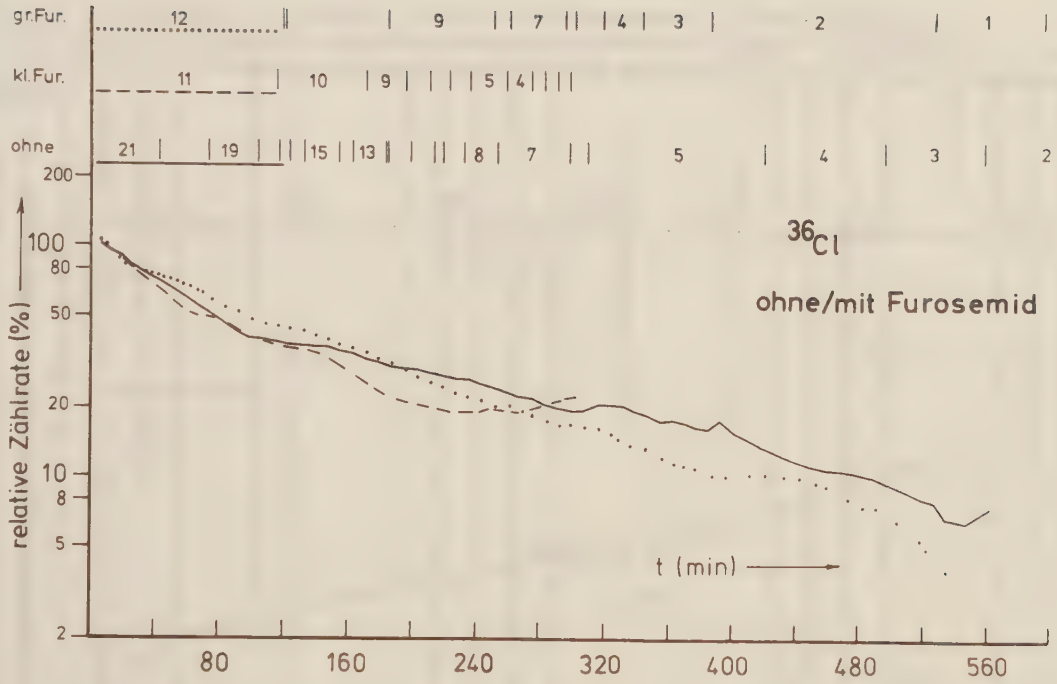



Abbildung 5:

Sämtliche Chlorid-Versuche ohne/mit Furosemid-i.v.-Dotierung. Mittelwerte des zeitlichen Aktivitätsverlaufes in halblogarithmischer Darstellung; 1-3-3-1-Glättung gemäß Abschnitt V.2.5. Bereichsweise Geradendarstellung sind möglich (vgl. Tab. 12 a). Eingetragen ist ferner die Anzahl N der bereichsweise zugrundeliegenden Einzelversuche.

4. Zu den Experimenten mit Technetium-99m

Die Tabellen 4 b sowie 8 a und 8 b enthalten die Basisdaten zu den Pertechnetat-Versuchen. Das mittlere cochleär applizierte Volumen betrug etwa 7 µl, bei den Perchlorat-i.c.-Versuchen ca. 10 µl.

Der Gesamtverlauf der Clearance-Kurven (Mittelwerte) muß durch mindestens drei e-Funktionen beschrieben werden (siehe Tabelle 12 b).

Als spezielle mögliche Störfaktoren bei den Kinetikmessungen wären hier zu nennen:

- nachbarschaftliche Speicherungen von Pertechnetat, z.B. in Kopfspeicheldrüsen und Schilddrüse, die durch nicht ideale Collimation auf die Cochlea partiell und zeitlich zunehmend mitgemessen werden.
- spezifische Pertechnetat-Bindung in der Cochlea.
- andere Kinetiken infolge Eiweißbindung, Kolloidbildung und Entstehen reduzierter Tc-Verbindungen.
- eine anfänglich etwas verfälschte Elektrolytbilanz, da das Radionuclid meist in isotoner Kochsalzlösung appliziert werden mußte.
- eine geringfügige kontinuierliche Untergrunderhöhung durch Mitmessung von Gesamtkörper-Aktivität.

Mit Hilfe einer Gamma-Camera haben wir auch die Kinetik und Topographie der Pertechnetat-Verteilung über dem Gesamtkörper nach intracochleärer, subokzipitaler und intravenöser Applikation untersucht (Jung 1975, Jung und Schunck, unveröffentlicht). Im Endzustand resultiert immer eine Gleichgewichtsverteilung über dem Körper, die nach i.v.-Gabe nach etwa 60 min (möglich 30 - 120 min) erreicht ist: ca. 80 % der Aktivität liegen im Abdomen (Magen; Börner, persönliche Mitteilung), 10 - 15 % im Kopfbereich, d.h. den Kopfspeicheldrüsen (und Schilddrüse), der Rest ist mehr oder weniger diffus verteilt, sofern nicht eine sekundäre Anreicherung in der Blase zustandekommt.

Mit bemerkenswerter Geschwindigkeit (T in der Größenordnung 15 - 30 min!) wird das Pertechnetat aus dem Liquorraum ausgetragen. Von der Liquorseite her (fehlende Eiweißbindung?!) erweist sich somit letztlich auch die Gefäßwandgängigkeit des Pertechnetats als beträchtlich. Für die Pertechnetat-Kinetik des Innenohres ergeben sich hieraus zwei Konsequenzen:
Es erstaunt nicht, daß auch die Pertechnetat-Clearance der Cochlea rasch ist. Im Fall einer weiten Kommunikation der Perilymphe zum Liquor via Aquaeductus cochleae könnte der Liquorraum für die cochleäre Kinetik mit geschwindigkeitsbestimmend werden.

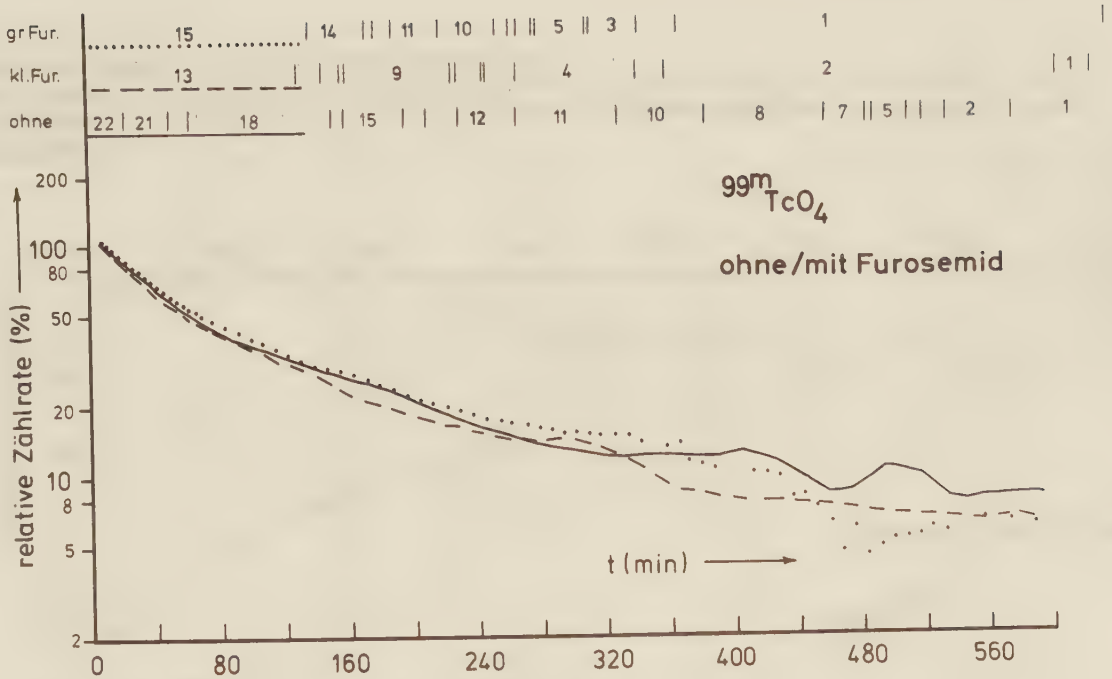



Abbildung 6 a:

Cochleäre Pertechnetat-Kinetik ohne/mit Furosemid-i.v.-Dotierung. Mittelwerte des zeitlichen Aktivitätsverlaufes in halblogarithmischer Darstellung (siehe dazu auch Tab. 12 b); 1-3-3-1-Glättung gemäß Abschnitt V.2.5. Eingetragen ist auch die Anzahl N der bereichsweise zugrundeliegenden Einzelversuche.

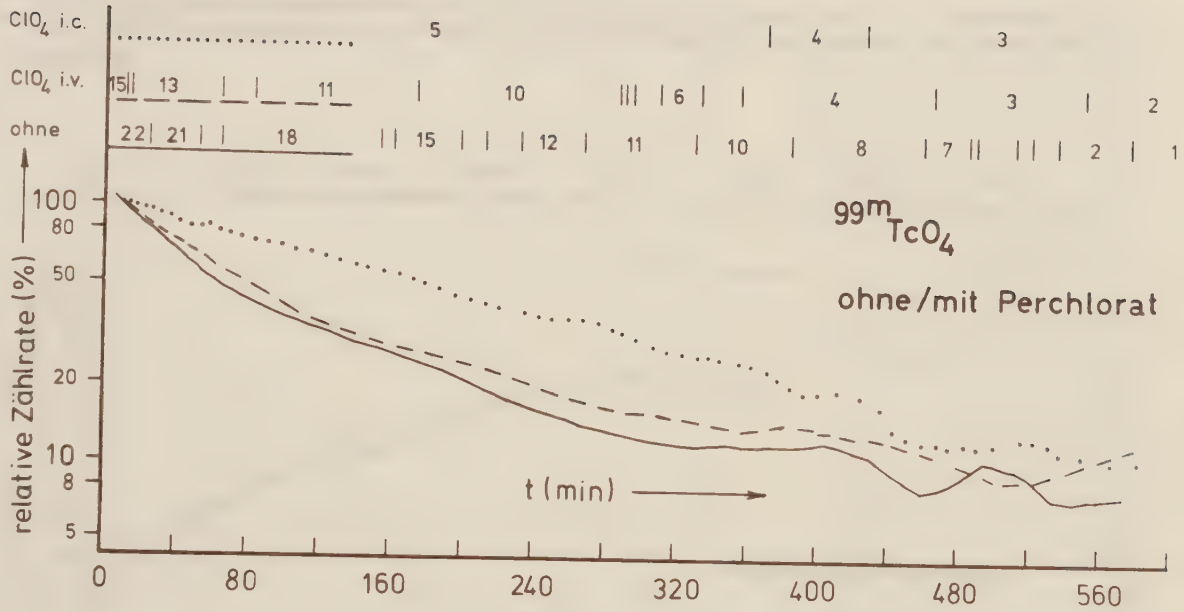



Abbildung 6 b:

Cochleäre Pertechnetat-Kinetik ohne/mit Perchlorat-Dotierung. Mittelwerte des zeitlichen Aktivitätsverlaufes in halblogarithmischer Darstellung (siehe dazu Tab. 12 b); Glättung 1-3-3-1 gemäß Abschnitt V.2.5. Eingetragen ist auch die Anzahl der bereichsweise zugrundeliegenden Einzelversuche.

## 5. Tabellarische Übersichten

In den folgenden Tabellen 4 a bis 12 b ist die Gesamtheit der numerischen Daten zusammengefaßt. In den vorausgegangenen Punkten 1. bis 5. des Abschnitts V wurde darauf Bezug genommen. Tabelle 4 erklärt die u.a. in den tabellarischen Übersichten verwendeten Abkürzungen.

| | |
|---|---|
| NR | Nullrate |
| ZR | rohe Zählrate |
| ZR' | effektive Zählrate, d.h. ZR - NR |
| N | Anzahl der Experimente |
| N' | Anzahl der Einzelwerte allgemein |
| m | Mittelwert allgemein |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler = $SD/\sqrt{N}$ |
| 2p | statistische Wahrscheinlichkeit für beidseitig offenen Vergleich |
| T | Halbwertszeit (min Indizierung 1, 2 .....; a, b ....; I, II ....) |
| KG | Körpergewicht |
| SG, G, M, S, SS | gesamte Versuchsbewertung "sehr gut, gut, mittelmäßig, schlecht, sehr schlecht" |

Tabelle 4:

In dieser Arbeit verwendete Abkürzungen.

| Versuchstyp | N | Häufigkeiten | | | | postmortaler zeitlicher Aktivitätsverlust (%/100 min) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Versuchsqualität SG G M S SS | Verlauf als einfache e-Funktion (%) | Aktivitäts-Endwert vital N' | %(min nach Meßbeginn) | Versuchsende erlebt tot |
| ohne Dot. | 21 | 1 6 6 5 3 | 40,5 | 5 | 2-1(1095-2155) ≤2(250-300) ≪3(420) 4,5-<4(870-920) ≪5(560) | 8 13 |
| kl. Furos. | 11 | 0 2 3 5 1 | 27,3 | 0 | | 2 9 |
| gr. Furos. | 12 | 1 4 4 1 2 | 56,3 | 2 | ≪3(495) ≤3(560-595) | 3 9 |
| gesamt | 44 | 2 12 13 11 6 | | 7 | ≈ 2 %? | 13 31 ≈ - 1,0 |

Tabelle 4 a: Chlor-36-Versuche. Ergänzende Basisdaten zur Tabelle 5.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne Dot. | 22 | 1 5 12 2 2 | 9,1 | 6 | 2(485) ≤4(330) ≪4,1(710) | ≪5(535-575) 14(375-520) 14-14(260-490) | 8 14 |
| kl. Furos. | 14 | 2 5 5 2 0 | 19,6 | 4 | <4,5-4(570-625) ≪5(360) ≤7,5(525-605) | ≈13(210-250) | 1 13 |
| gr. Furos. | 15 | 0 4 9 2 0 | 26,7 | 2 | 5-4,5(470-635) 17-18(280-340) | | 1 14 |
| Perchlorat i.v. | 15 | 0 1 6 6 2 | 21,7 | 3 | ≤3,5?(785) ≤5(810-1000) ≪7(660-680) | | 3 12 |
| Perchlorat i.c. | 5 | 1 1 2 1 0 | 45,0 | 1 | 7?(440-560) | | 1 4 |
| gesamt | 71 | 4 16 34 13 4 | | 16 | ≈ ≥ 4 % ? | | 14 57 ≈ - 1,5 |

Tabelle 4 b: Technetium-99m-Versuche. Ergänzende Basisdaten zu den Tabellen 8 a und 8 b.

| i.v. Dotierung | | mittl. Gew. (g) | substit. Gesamtvol. (ml) i.p.,i.v. i.a.,i.m. | Testsubstanz (mg/ 100g KG) | Abstand Collimator - Cochlea (mm) FHZ 22 | FHZ 80 | ZR' : NR X : 1 FHZ 22 Meß-beginn X | FHZ 22 Meß-ende X | FHZ 80 Meß-beginn X | FHZ 80 Meß-ende X | Zeitdauer Δt (min) Narkose-Meßbeginn | Füllung-Meßbeginn | Messung lebend | Messung post-mortal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| "ohne" | N | 21 | 21 | | 11 | 4 | 11 | 11 | 8 | 8 | 21 | 21 | 21 | 7 |
| | m | 444,0 | 2,6 | | 5,4 | 7,7 | 94,5 | 17,0 | 23,0 | 4,3 | 91,5 | 8,1 | 350,3 | 134,3 |
| | ±SD | 130,7 | 1,4 | | 2,2 | 5,4 | 42,9 | 13,8 | 6,1 | 4,8 | 49,9 | 3,2 | 460,3 | 123,1 |
| "kleine" Furosemidmenge | N | 11 | 11 | 11 | 8 | | 11 | 11 | | | 11 | 11 | 11 | 5 |
| | m | 311,8 | 5,0 | 6,6 | 4,6 | | 90,5 | 17,2 | | | 88,9 | 7,8 | 224,4 | 33,7 |
| | ±SD | 55,6 | 1,2 | 1,1 | 3,9 | | 47,0 | 17,2 | | | 19,0 | 1,7 | 63,9 | 11,8 |
| "große" Furosemidmenge | N | 12 | 12 | 12 | 4 | 6 | 5 | 5 | 7 | 7 | 12 | 12 | 12 | 4 |
| | m | 372,5 | 4,0 | 19,3 | 3,7 | 7,7 | 97,7 | 11,7 | 20,0 | 2,4 | 90,9 | 6,8 | 329,0 | 115,0 |
| | ±SD | 64,7 | 0,9 | 1,4 | 2,9 | 2,7 | 60,7 | 6,3 | 3,7 | 2,1 | 25,8 | 1,9 | 157,1 | 93,6 |

Tabelle 5:

Versuche mit $^{36}Cl$ intracochleär.
Gesamtüberblick experimenteller Basisdaten (Mittelwerte).

| | 29.6.74 a | 1.7.74 b | 3.7.74 b | 4.7.74 a | 4.7.74 b | 5.7.74 a | 5.7.74 b | 8.7.74 a | 8.7.74 b | 9.7.74 a | 10.7.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | (55) | 27 | (50,6) | 48 | 43 | 60 | (90,4) | 110 | 90 | 62 | 60 |
| $T_2$ | (15,2) | 85 | | (64,5) | 49,1 | (102,3) | (86,2) | | (143,7) | (117,1) | 42,5 |
| $T_3$ | | | | 43 | (47,2) | | | | | (96,6) | 65 |
| $T_4$ | | | | | | | | | | 75 | |
| $T_{1-4}$ | 35,1 | 56,0 | 50,6 | 51,8 | 46,4 | 81,2 | 88,3 | 110 | 116,9 | 87,7 | 55,8 |
| $\pm$ SD | 28,1 | 41,0 | | 11,3 | 3,1 | 29,9 | 3,0 | | 38 | 24,3 | 11,8 |

| | 13.7.74 b | 26.7.74 a | 16.4.74 a | 14.5.75 a | 17.5.75 c | 20.5.75 a | 21.5.75 a | 22.5.75 a | 27.5.75 a | 28.5.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 50 | 65 | (85) | 108 | 35 | 90 | 73 | (145) | 108 | 83 |
| $T_2$ | (53,5) | 85 | | (125) | 20 | 105 | 185 | (182) | 145 | 105 |
| $T_3$ | | | | | (31,7) | | 175 | (182,3) | 140 | 95 |
| $T_4$ | | | | | | | 180 | | 115 | |
| $T_{1-4}$ | 51,8 | 75,0 | 85 | 116,5 | 28,9 | 97,5 | 153,3 | 169,8 | 127 | 94,3 |
| $\pm$ SD | 2,5 | 14,1 | | 12,0 | 7,9 | 10,6 | 53,7 | 21,4 | 18,2 | 11,0 |

Tabelle 6 a:

Versuche mit Chlor-36 ohne Dotierung.
Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$.

| | 21.10. 74 b | 23.10. 74 b | 24.10. 74 b | 28.10. 74 b | 29.10. 74 b | 18.11. 74 b | 25.11. 74 b | 27.11. 74 b | 29.11. 74 b | 2.12. 74 b | 9.12. 74 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 62 | 79 | 104 | (76) | 60 | (40,8) | 31 | 55 | 32 | 90 | 100 |
| $T_2$ | 35 | 100 | | (117,9) | 80 | (106) | 57 | 85 | 35 | 130 | (143,7) |
| $T_3$ | (49,3) | 78 | | | | (58,9) | 90 | (97,4) | 27 | | |
| $T_4$ | | | | | | | (55) | | | | |
| $T_{1-4}$ | 48,8 | 85,7 | 104 | 96,9 | 70,0 | 68,6 | 58,3 | 79,1 | 31,3 | 110 | 121,9 |
| $\pm$SD | 13,5 | 12,4 | | 29,6 | 14,1 | 33,7 | 24,2 | 21,8 | 4,0 | 28,3 | 30,9 |

| | 20.11. 74 b | 22.11. 74 b | 17.12. 74 b | 28.12. 74 b | 30.12. 74 b | 3.6. 75 a | 4.6. 75 a | 5.6. 75 a | 10.6. 75 a | 10.6. 75 b | 12.6. 75 a | 1.8. 75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 145 | 5 | 82 | 80 | 75 | 88 | 160 | 120 | 53 | 95 | 112 | 100 |
| $T_2$ | (111,9) | 20 | 70 | 62 | 97 | (202,4) | 125 | 145 | 55 | 100 | 122 | 95 |
| $T_3$ | | 35 | 110 | (60,5) | (116,7) | | 145 | 115 | | 100 | (136,5) | 110 |
| $T_4$ | | | | | | | 115 | | | (85) | | 85 |
| $T_{1-4}$ | 128,5 | 20,0 | 87,3 | 67,5 | 96,2 | 145,2 | 136,3 | 126,7 | 54,0 | 95,0 | 123,5 | 97,5 |
| $\pm$ SD | 25,4 | 15,0 | 20,5 | 10,9 | 20,9 | 80,9 | 20,2 | 16,1 | 1,4 | 7,1 | 12,3 | 10,4 |

Tabelle 6 b:

Versuche mit Chlor-36 unter "kleiner" (oben)und "großer" (unten) Furosemid-Dotierung.
Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$.

| | Index | $\bar{T}$ (min) | ± SD | N | gewichtet und normiert auf $\bar{T}_1$ | | gewichtet und normiert auf $T_1$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $\bar{T}_x/\bar{T}_1$ | ± SD | $\overline{T_x/T_1}$ | ± SD |
| ohne Dotierung | 1 | 73,2 | 29,2 | 21 | 1 | 0,40 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 95,1 | 49,7 | 18 | 1,30 | 0,68 | 1,36 | 0,67 |
| | 3 | 97,3 | 56,9 | 9 | 1,33 | 0,78 | 1,29 | 0,46 |
| | 4 | 123,3 | 53,0 | 3 | 1,68 | 0,72 | 1,58 | 0,77 |
| | 1 - 4 | 88,1 | 44,9 | 51 | 1,20 | 0,61 | 1,21 | 0,50 |
| "kleine" Furosemidmenge | 1 | 66,4 | 25,8 | 11 | 1 | 0,39 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 89,0 | 37,8 | 10 | 1,34 | 0,57 | 1,46 | 0,52 |
| | 3 | 66,7 | 26,7 | 6 | 1,01 | 0,40 | 1,46 | 0,80 |
| | 4 | 55 | | 1 | 0,83 | | 1,77 | |
| | 1 - 4 | 74,1 | 31,4 | 28 | 1,12 | 0,47 | 1,29 | 0,52 |
| "große" Furosemidmenge | 1 | 92,9 | 40,8 | 12 | 1 | 0,44 | 1* | 0,00 |
| | 2 | 100,4 | 47,3 | 12 | 1,08 | 0,51 | 1,10* | 0,44 |
| | 3 | 103,2 | 34,9 | 9 | 1,11 | 0,38 | 1,14* | 1,28 |
| | 4 | 95,0 | 17,3 | 3 | 1,02 | 0,19 | 0,82 | 0,09 |
| | 1 - 4 | 98,2 | 39,2 | 36 | 1,06 | 0,42 | 1,05* | 0,29 |

* ohne Versuch 22.11.74 b

Tabelle 6 c:

Sämtliche Versuche mit Chlor-36.
Mittelwerte und Normierungen zu den Tabellen 6 a und 6 b.

| | 29.6.74 a | 1.7.74 b | 3.7.74 b | 4.7.74 a | 4.7.74 b | 5.7.74 a | 5.7.74 b | 8.7.74 a | 8.7.74 b | 9.7.74 a | 10.7.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 25,2 | 43,0 | 40,3 | 41,8 | 36,2 | 73,1 | 83,1 | 76,4 | 63,3 | 23,2 |
| $T_a$ | | 22,5 | 35,2 | 49,7 | 45,6 | 31,4 | 70,2 | 82,3 | 71,2 | 57,9 | 34,6 |
| | 55,3 | 64,7 | | 50,6 | 32,2 | 138,5 | 75,0 | 77,8 | 118,0 | 60,4 | 201,8 |
| $T_b$ | 46,8 | 75,0 | | 53,9 | 37,5 | 84,2 | 64,7 | 88,5 | 125,1 | 69,0 | 126,0 |
| | | 73,9 | | 82,4 | 54,7 | 67,7 | 199,4 | 122,6 | 83,6 | 85,9 | 42,5 |
| $T_c$ | | 71,0 | | 70,4 | 49,6 | 68,3 | 215,4 | 110,2 | 74,7 | 85,9 | 49,5 |
| | | | | 49,7 | | 189,8 | 58,9 | 163,6 | 96,2 | 123,9 | 53,1 |
| $T_d$ | | | | 40,5 | | 202,6 | 59,8 | 146,7 | 106,0 | 102,5 | 54,6 |
| | | | | | | | | | | | 107,8 |
| $T_e$ | | | | | | | | | | | 131,9 |

| | 3.7.74 a | 26.7.74 a | 16.4.75 a | 17.4.75 c | 14.5.75 a | 20.5.75 a | 21.5.75 a | 22.5.75 a | 27.5.75 a | 28.5.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 57,9 | 46,8 | | 132,0 | 62,2 | 38,6 | 89,0 | 81,6 | 109,5 | 40,8 |
| $T_a$ | 50,7 | 49,2 | | 132,6 | 71,7 | 53,0 | 59.0 | 97,3 | 72,5 | 59,1 |
| | 42,5 | 75,1 | 78,6 | 22,2 | 133,4 | 87,5 | 89,0 | 84,2 | 105,8 | 97,0 |
| $T_b$ | 39,9 | 87,0 | 96,1 | 24,8 | 111,9 | 106,3 | 59,0 | 54,3 | 100,5 | 81,1 |
| | 78,7 | | | 29,5 | 163,4 | 126,1 | 114,6 | 107,7 | 154,7 | 78,4 |
| $T_c$ | 65,5 | | | 49,5 | 124,6 | 113,0 | 108,2 | 139,9 | 120,0 | 83,5 |
| | 109,2 | 34,7 | | | 140,8 | 52,9 | 301,5 | | 159,2 | 93,1 |
| $T_d$ | 89,1 | 35,3 | | | 91,1 | 98,9 | 204,6 | | 151,4 | 79,3 |
| | 25,0 | 77,7 | | | 116,3 | 167,4 | 146,7 | 98,2 | 170,9 | 138,3 |
| $T_e$ | 27,2 | 85,1 | | | 102,8 | 95,3 | 142,7 | 130,4 | 168,3 | 106,6 |

Tabelle 7 a:

Versuche mit Chlor-36 ohne Dotierung.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeit $T_a$ bis $T_e$.

| | 21.10.74 b | 23.10.74 b | 24.10.74 b | 28.10.74 b | 29.10.74 b | 18.11.74 b | 25.11.74 b | 27.11.74 b | 29.11.74 b | 2.12.74 b | 9.12.74 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 53,5 | 50,0 | 47,5 | 64,1 | 41,4 | 54,2 | 33,4 | 53,0 | 42,2 | 70,4 | 39,9 |
| | 51,5 | 56,9 | 52,0 | 67,6 | 38,9 | 61,6 | 37,4 | 62,0 | 34,1 | 61,7 | 53,7 |
| $T_b$ | 82,2 | 83,2 | 139,9 | 87,5 | 64,9 | 29,4 | 58,3 | 47,7 | 28,9 | 36,4 | 102,3 |
| | 85,9 | 69,3 | 136,3 | 87,7 | 54,3 | 30,5 | 56,7 | 44,7 | 33,3 | 32,4 | 85,4 |
| $T_c$ | 42,4 | 72,9 | 138,3 | 70,5 | 69,6 | | 48,0 | 80,8 | 28,1 | 60,7 | |
| | 36,2 | 64,5 | 132,5 | 77,5 | 74,8 | | 46,5 | 83,8 | 29,4 | 54,5 | |
| $T_d$ | 56,3 | 126,8 | 200,9 | 92,6 | 92,1 | 69,4 | 155,2 | 117,0 | | 152,3 | |
| | 49,3 | 127,2 | 135,1 | 102,9 | 91,8 | 67,6 | 75,2 | 115,2 | | 114,7 | |
| $T_e$ | | 78,7 | | 183,6 | 80,9 | 71,4 | 61,7 | 93,7 | | 150,1 | 91,2 |
| | | 87,4 | | 127,2 | 87,2 | 82,6 | 79,5 | 100,8 | | 141,5 | 85,2 |

| | 20.11.74 b | 22.11.74 a | 17.12.74 b | 28.12.74 b | 30.12.74 b | 3.6.75 a | 4.6.75 a | 5.6.75 a | 10.6.75 a | 10.6.75 b | 12.6.75 a | 18.6.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 63,1 | 7,7 | 92,5 | 42,5 | 70,2 | 69,3 | 34,8 | 162,5 | 93,2 | 83,6 | 48,6 | 62,6 |
| | 91,8 | 7,1 | 68,1 | 43,7 | 71,1 | 63,2 | 42,6 | 115,2 | 92,8 | 102,0 | 56,2 | 64,4 |
| $T_b$ | 171,3 | 65,6 | 71,4 | 75,7 | 64,6 | 106,4 | 272,5 | 106,4 | 36,2 | 73,6 | 231,9 | 238,5 |
| | 172,8 | 37,6 | 79,3 | 88,9 | 77,6 | 101,6 | 211,0 | 111,8 | 40,5 | 64,9 | 206,7 | 159,5 |
| $T_c$ | 135,6 | 58,6 | 72,0 | 52,7 | 84,7 | 96,0 | 188,9 | 84,7 | 52,7 | 88,1 | 88,6 | 82,7 |
| | 117,0 | 89,3 | 64,6 | 55,3 | 82,6 | 100,6 | 161,2 | 82,6 | 50,8 | 84,5 | 78,8 | 81,0 |
| $T_d$ | 97,9 | | 70,1 | 84,0 | 97,0 | 85,6 | 157,4 | 236,0 | | 85,9 | 112,9 | 83,1 |
| | 93,2 | | 71,3 | 63,1 | 83,1 | 75,9 | 149,2 | 158,7 | | 108,5 | 112,2 | 83,9 |
| $T_e$ | 137,4 | | 105,5 | 39,3 | 105,4 | 92,6 | 190,3 | 121,2 | | 140,6 | 139,4 | 103,8 |
| | 121,6 | | 89,7 | 37,6 | 91,7 | 97,0 | 229,7 | 161,5 | | 157,4 | 147,3 | 99,9 |

Tabelle 7 b:

Versuche mit Chlor-36 unter "kleiner" (oben) und "großer" (unten) Furosemid-Dotierung. Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeit $T_a$ bis $T_e$.

| | Index | $\bar{T}$ (min) | $\pm$ SE | $\Delta t$ (min) theoret. | exper. | $a_o$ | $a_1$ | r | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne Dotierung | a | 61,3<br>60,3 | 6,6<br>5,9 | 0 - 32 | 9,7 - 30,2 | 13,1 | 0,77 | 0,873 | 19 |
| | b | 84,5<br>76,6 | 9,2<br>6,5 | 32 - 64 | 29,1 - 64,0 | 28,1 | 0,57 | 0,813 | 20 |
| | c | 98,0<br>92,5 | 10,9<br>10,4 | 64 - 104 | 63,1 - 102,6 | 8,6 | 0,87 | 0,927 | 17 |
| | d | 116,2<br>104,5 | 19,3<br>14,5 | 104 - 160 | 103,8 - 162,0 | 29,8 | 0,66 | 0,896 | 14 |
| | e | 116,5<br>110,0 | 15,5<br>13,5 | 160 - 216 | 158,0 - 212,6 | 40,5 | 0,59 | 0,768 | 9 |
| "kleine" Furosemidmenge | a | 50,0<br>52,5 | 3,3<br>3,4 | 0 - 32 | 9,2 - 27,8 | 11,4 | 0,82 | 0,793 | 11 |
| | | | | mittl. Applikationszeit<br>$30,4 \pm 0,8 - 35,3 \pm 1,6$ | | | | | |
| | b | 69,2<br>65,1 | 10,3<br>9,7 | 32 - 64 | 28,4 - 61,7 | 1,4 | 0,92 | 0,980 | 11 |
| | c | 68,0<br>66,6 | 10,4<br>10,3 | 64 - 104 | 64,5 - 101,2 | 0,4 | 0,97 | 0,984 | 9 |
| | d | 118,1<br>97,7 | 15,4<br>9,6 | 104 - 160 | 101,2 - 155,1 | 45,1 | 0,44 | 0,709 | 9 |
| | e | 101,4<br>98,9 | 15,1<br>8,2 | 160 - 216 | 155,4 - 211,1 | 48,7 | 0,49 | 0,915 | 8 |
| "große" Furosemidmenge | a | 69,2<br>68,2 | 11,1<br>8,6 | 0 - 32 | 8,5 - 28,3 | 21,7 | 0,67 | 0,868 | 12 |
| | | | | mittl. Applikationszeit<br>$30,0 \pm 0,0 - 34,8 \pm 1,0$ | | | | | |
| | b | 126,2<br>112,7 | 23,3<br>17,5 | 32 - 64 | 29,6 - 62,8 | 22.7 | 0,71 | 0,951 | 12 |
| | c | 90,4<br>87,4 | 11,0<br>8,5 | 64 - 104 | 63,2 - 106,8 | 21,3 | 0,73 | 0,948 | 12 |
| | d | 111,0<br>99,9 | 15,9<br>10,2 | 104 - 160 | 105,6 - 161,4 | 36,2 | 0,57 | 0,889 | 10 |
| | e | 117,6<br>123,3 | 12,4<br>16,7 | 160 - 216 | 161,4 - 213,0 | 25,4 | 1,27 | 0,940 | 10 |

Tabelle 7 c:

Sämtliche Versuche mit Chlor-36.
Mittelwerte, zugehörige Zeitintervalle und Korrelationsversuche zu den $T_a$- bis $T_e$-Werten (der Tabellen 7 a und 7 b).

| i.v. Dotierung | | mittl. Gew. (g) | substit. Ges. Vol. (ml) i.p., i.v. i.a., i.m. | Testsubstanz (mg/100 g KG) | appliz. Aktivität (µCi) | Abstand Collimator - Cochlea (mm) | ZR' : NR X : 1 Meßbeginn X | ZR' : NR X : 1 Meßende X | Zeitdauer Δ t (min) Narkose - Meßbeginn | Zeitdauer Δ t (min) Füllung - Meßbeginn | Zeitdauer Δ t (min) Messung lebend | Zeitdauer Δ t (min) Messung postmortal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| "ohne" | N | 21 | 21 | | 22 | 21 | 22 | 22 | 21 | 20 | 22 | 11 |
| | m | 509,5 | 3,6 | | 15,4 | 22,3 | 40,3 | 4,0 | 103,6 | 8,7 | 316,1 | 103,2 |
| | ± SD | 129,7 | 1,7 | | 8,9 | 4,8 | 30,3 | 3,8 | 27,6 | 2,3 | 199,8 | 54,9 |
| "kleine" Furosemidmenge | N | 14 | 14 | 14 | 14 | 9 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 11 |
| | m | 340,7 | 5,4 | 6,0 | 27,3 | 22,9 | 78,2 | 6,4 | 128,4 | 8,1 | 278,7 | 100,5 |
| | ± SD | 48,2 | 1,3 | 0,8 | 11,8 | 4,5 | 37,5 | 5,1 | 50,0 | 1,6 | 158,8 | 72,7 |
| "große" Furosemidmenge | N | 15 | 15 | 15 | 14 | 10 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 |
| | m | 315,0 | 3,6 | 19,9 | 21,6 | 21,3 | 46,0 | 3,5 | 103,0 | 7,3 | 281,0 | 79,7 |
| | ± SD | 46,6 | 0,9 | 1,0 | 9,3 | 3,9 | 36,2 | 3,5 | 27,4 | 2,1 | 117,6 | 79,6 |

Tabelle 8 a:

Versuche mit $^{99m}$Tc intracochleär (analog zu Tabelle 5).
Gesamtüberblick experimenteller Basisdaten (Mittelwerte).

| Dotierung | | | mittl. Gew. (g) | substit. Ges.Vol. (ml) i.p.,i.v. i.a.,i.m. | Testsubstanz (mmol/l bzw. (mg/100gKG | appl. Aktivität (µCi) | Abstand Collimator Cochlea (mm) | ZR' : NR X : 1 Meß-beginn X | Meß-ende X | Zeitdauer Δ t (min) Narkose - Meßbeginn | Füllung - Meßbeginn | Messung lebend | Messung postmortal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| i.v. | kleine Konz. | N | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 |
| | | m | 541,3 | 4,4 | 13,1 | 24,6 | 27,8 | 48,2 | 19,8 | 152,4 | 8,5 | 288,9 | 193,4 |
| | | ± SD | 128,1 | 1,9 | 3,6 | 13,2 | 4,45 | 27,9 | 27,3 | 21,9 | 2,0 | 263,9 | 173,85 |
| | hohe Konz. | N | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 7 | 7 | 7 | 8 | 7 | 4 |
| | | m | 365,0 | 4,1 | 23,7 | 28,6 | 21,7 | 35,7 | 2,7 | 152,1 | 7,7 | 379,9 | 289,75 |
| | | ± SD | 71,3 | 1,05 | 3,1 | 11,8 | 5,8 | 37,0 | 3,65 | 27,6 | 1,7 | 292,2 | 197,3 |
| i.c. | kleine Konz. | N | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | m | 490,0 | 2,9 | 0,038 | 36,8 | 14,0 | 214,1 | 4,4 | 102,5 | 5,0 | 694,0 | 85,0 |
| | | ± SD | 155,6 | 1,0 | | 6,9 | 2,8 | 254,5 | 3,7 | 0,7 | 1,4 | 18,4 | 65,1 |
| | hohe Konz. | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| | | m | 555,7 | 3,8 | 38,3 | 31,7 | 12,8 | 119,3 | 7,9 | 115,0 | 6,3 | 527,3 | 166,0 |
| | | ± SD | 76,4 | 1,5 | | 1,5 | 3,9 | 50,8 | 5,0 | 22,9 | 0,6 | 223,9 | 174,0 |

Tabelle 8 b:

Versuche mit $^{99m}$Tc intracochleär unter Perchlorat-Dotierung.
Gesamtüberblick experimenteller Basisdaten (Mittelwerte).

| | 24.6. 74 b | 25.6. 74 a | 25.6. 74 b | 26.6. 74 a | 26.6. 74 b | 27.6. 74 a | 27.6. 74 b | 17.7. 74 a | 18.7. 74 a | 19.7. 74 a | 22.7. 74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | (68,5) | 65 | 45 | 60 | 50 | 50 | (37,5) | 63 | 58 | (47,8) | 35 |
| $T_2$ | | (143,5) | (151,3) | 150 | (130,5) | (136,9) | | 100 | 90 | 30 | 70 |
| $T_3$ | | | | (123,9) | | | | (142,2) | 100 | 155 | 130 |
| $T_4$ | | | | | | | | | (273,3) | 200 | (199,9) |
| $T_{1-4}$ | 68,5 | 104,3 | 98,2 | 106 | 90,3 | 91,9 | 37,5 | 101,7 | 130,3 | 108,2 | 108,7 |
| $\pm$ SD | | 55,5 | 75,2 | 50,4 | 56,9 | 48,4 | | 39,6 | 97 | 82,4 | 72,3 |

| | 23,7. 74 a | 24.7. 74 a | 25.7. 74 a | 25.2. 75 a | 10.3. 75 a | 17.3. 75 a | 17.4. 75 a | 22.4. 75 a | 23.4. 75 a | 24.6. 75 a | 13.3. 75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 25 | 55 | 55 | 45 | 55 | 50 | 28 | 73 | 53 | (129,7) | (56,7) |
| $T_2$ | 70 | 95 | 90 | 135 | 80 | 180 | 50 | 85 | 102,7 | | |
| $T_3$ | (216,0) | 95 | (242,8) | | 160 | 225 | 85 | 135 | | | |
| $T_4$ | | (108,9) | | | 330 | | 65 | (180,2) | | | |
| $T_{1-4}$ | 103,7 | 88,5 | 129,3 | 90 | 156,3 | 151,7 | 57 | 118,3 | 77,8 | 129,7 | 56,7 |
| $\pm$ SD | 99,9 | 23,3 | 99,9 | 63,6 | 124,2 | 90,9 | 24,1 | 49,2 | 35,1 | | |

Tabelle 9 a:

Versuche mit Technetium-99m ohne Dotierung.
Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$.

| | 18.9. 74 a | 19.9. 74 a | 21.10. 74 a | 22.10. 74 a | 23.10. 74 a | 24.10. 74 a | 28.10. 74 a | 29.10. 74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 162,5 | 60 | 45 | 60 | 60 | 32 | 41 | 48 |
| $T_2$ | 145 | (71,4) | 45 | 80 | (129,7) | 55 | 73 | 70 |
| $T_3$ | | | 70 | (118,8) | | 80 | | (140,3) |
| $T_4$ | | | 155 | | | (100,9) | | |
| $T_{1-4}$ | 153,8 | 65,7 | 78,8 | 86,3 | 89,7 | 67 | 57 | 86,1 |
| $\pm$ SD | 12,4 | 8,1 | 52,2 | 29,9 | 32,8 | 29,9 | 22,6 | 48,2 |

| | 30.10. 74 a | 18.11. 74 a | 11.3. 75 a | 12.3. 75 a | 18.3. 75 a | 21.4. 75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 52 | 47 | 58 | 37 | 10,5 | 37 |
| $T_2$ | 80 | 50 | 90 | 120 | 15 | 53 |
| $T_3$ | (81,7) | 75 | 150 | | 43 | 125 |
| $T_4$ | | | (302,5) | | 64 | 145 |
| $T_{1-4}$ | 71,2 | 57,3 | 150,1 | 78,5 | 33,1 | 90 |
| $\pm$ SD | 16,7 | 15,4 | 108,5 | 58,7 | 25,1 | 53 |

Tabelle 9 b:

Versuche mit Technetium-99m unter "kleiner" Furosemid-Dotierung.
Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$.

| | 20.11.74 a | 25.11.74 a | 27.11.74 a | 2.12.74 a | 3.12.74 a | 9.12.74 a | 11.12.74 a | 16.12.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 75 | 58 | 72 | 70 | 60 | 44 | 70 | 84 |
| $T_2$ | (125,7) | 90 | 90 | 105 | 115 | 135 | (221,4) | 115 |
| $T_3$ | | 130 | (132,2) | | | | | (169,2) |
| $T_4$ | | | | | | | | |
| $T_{1-4}$ | 103,5 | 92,7 | 98,1 | 87,5 | 87,5 | 89,5 | 145,7 | 122,7 |
| $\pm$ SD | 35,9 | 36,1 | 30,9 | 24,7 | 38,9 | 64,3 | 107,1 | 43,1 |

| | 17.12.74 a | 30.12.74 a | 7.1.75 a | 18.3.75 a | 23.4.75 b | 24.4.75 a | 24.4.75 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 65 | 54 | 50 | 37 | 40 | 64 | 45 |
| $T_2$ | 125 | 98 | 85 | 58 | 72,5 | 102,5 | 40 |
| $T_3$ | | (153,6) | (130,5) | (30,0) | (200,9) | 135 | 125 |
| $T_4$ | | | | | | (126,0) | |
| $T_{1-4}$ | 95 | 101,9 | 88,5 | 41,7 | 104,5 | 106,9 | 70 |
| $\pm$ SD | 42,4 | 49,9 | 40.4 | 14,6 | 85,1 | 31,7 | 47,7 |

Tabelle 9 c:

Die Versuche mit Technetium-99m unter "großer" Furosemid-Dotierung.
Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$.

| | 24.3.75 a | 26.3.75 a | 1.4.75 a | 2.4.75 a | 7.4.75 a | 7.4.75 b | 8.4.75 a | 8.4.75 b | 14.4.75 a | 15.4.75 a | 15.4.75 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 88 | 130 | 53 | 57 | 90 | 88 | (102,9) | 47 | (57,1) | (45,7) | 25 |
| $T_2$ | 75 | 150 | 110 | 75 | 118 | 122 | | 145 | | | 60 |
| $T_3$ | 78 | 220 | (139,3) | 110 | (113,3) | (163,4) | | (222,7) | | | (115,2) |
| $T_4$ | 75 | (310) | | (142,7) | | | | | | | |
| $T_{1-4}$ | 79,0 | 205,0 | 100,8 | 96,2 | 107,1 | 124,5 | 102,9 | 138,2 | 57,1 | 45,7 | 66,7 |
| $\pm$ SD | 6,2 | 77,9 | 43,9 | 38,0 | 15,0 | 37,8 | | 88,0 | | | 45,5 |

| | 16.4.75 b | 21.4.75 b | 25.4.75 a | 25.4.75 b | 26.4.75 a | 28.4.75 a | 29.4.75 a | 30.4.75 | 1.5.75 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_1$ | 33 | 75 | (81,2) | 70 | 115 | 175 | 225 | (280) | 70 |
| $T_2$ | 65 | 160 | | 82 | 116 | (251,4) | 253,9 | (197,6) | 120 |
| $T_3$ | 130 | | | 122 | 130 | | | (275,9) | 180 |
| $T_4$ | | | | | 190 | | | | (350,5) |
| $T_{1-4}$ | 76,0 | 117,5 | 81,2 | 91,3 | 137,8 | 213,2 | 239,5 | 251,2 | 180,1 |
| $\pm$ SD | 49,6 | 60,1 | | 27,2 | 35,5 | 54,0 | 20,4 | 46,4 | 122,2 |

Tabelle 9 d:

Versuche mit Technetium-99m unter Perchlorat-Applikation. Voraussetzungslos ermittelte Halbwertszeiten $T_1$ bis $T_4$. (Oben und links i.v.-Versuche, rechts unten i.c.-Versuche; jeweils links vom Trennstrich Versuche unter höherer, rechts unter kleinerer Konzentration).

| | | $\bar{T}$ (min) | $\pm$ SD | N | gewichtet und normiert auf $\bar{T}_1$ $\bar{T}_x/\bar{T}_1$ | $\pm$ SD | gewichtet und normiert auf $T_1$ $\overline{T_x/T_1}$ | $\pm$ SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne Dotierung | 1 | 54,8 | 20,6 | 22 | 1 | 0,38 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 105,0 | 39,5 | 18 | 1,92 | 0,72 | 2,13 | 0,79 |
| | 3 | 150,8 | 52,1 | 12 | 2,75 | 0,95 | 3,34 | 1,94 |
| | 4 | 193,9 | 90,3 | 7 | 3,54 | 1,65 | 3,91 | 1,67 |
| | 1 - 4 | 106,1 | 65,7 | 59 | 1,94 | 1,20 | 2,17 | 1,53 |
| "kleine" Furosemidmenge | 1 | 53,6 | 34,2 | 14 | 1 | 0,64 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 76,9 | 35,3 | 14 | 1,43 | 0,66 | 1,57 | 0,57 |
| | 3 | 98,2 | 36,4 | 9 | 1,83 | 0,68 | 2,47 | 0,89 |
| | 4 | 153,5 | 90,9 | 5 | 2,86 | 1,70 | 4,37 | 1,25 |
| | 1 - 4 | 82,8 | 52,9 | 42 | 1,55 | 0,99 | 1,91 | 1,24 |
| "große" Furosemidmenge | 1 | 59,2 | 14 | 15 | 1 | 0,24 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 105,2 | 41,3 | 15 | 1,78 | 0,70 | 1,79 | 0,60 |
| | 3 | 134,0 | 46,1 | 9 | 2,26 | 0,78 | 2,47 | 1,14 |
| | 4 | 126,0 | | 1 | 2,13 | | 1,97 | |
| | 1 - 4 | 100 | 45 | 40 | 1,69 | 0,76 | 1,65 | 0,85 |
| i.v. Perchlorat | 1 | 69,5 | 28,1 | 15 | 1 | 0,40 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 105,6 | 36,2 | 11 | 1,52 | 0,52 | 1,71 | 0,67 |
| | 3 | 141,4 | 52,6 | 10 | 2,03 | 0,76 | 2,46 | 1,34 |
| | 4 | 175,9 | 120,7 | 3 | 2,53 | 1,74 | 1,91 | 0,92 |
| | 1 - 4 | 106,3 | 56,4 | 39 | 1,53 | 0,81 | 1,65 | 0,97 |
| i.c. Perchlorat | 1 | 173,0 | 83,9 | 5 | 1 | 0,48 | 1 | 0,00 |
| | 2 | 187,8 | 67,6 | 5 | 1,09 | 0,39 | 1,20 | 0,39 |
| | 3 | 162,0 | 27,8 | 3 | 0,94 | 0,16 | 1,56 | 0,88 |
| | 4 | 270,3 | 113,5 | 2 | 1,56 | 0,66 | 3,33 | 2,37 |
| | 1 - 4 | 195,4 | 77,6 | 15 | 1,13 | 0,45 | 1,49 | 1,08 |

Tabelle 9 e:

Sämtliche Versuche mit Technetium-99m.
Mittelwerte und Normierungen zu den Tabellen 9 a bis 9 d.

| | 24.6.74 a | 24.6.74 b | 25.6.74 a | 25.5.74 b | 26.6.74 a | 26.6.74 b | 27.6.74 a | 27.6.74 b | 17.7.74 a | 18.7.74 b | 19.7.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 149,2 | 60,4 | 54,5 | 34,4 | 42,3 | 35,6 | 111,8 | 43,9 | 47,0 | 61,0 | 41,5 |
| $T_a$ | 181,7 | 48,1 | 53,0 | 33,5 | 49,2 | 35,6 | 125,5 | 40,7 | 43,4 | 58,3 | 40,3 |
| | 195,3 | 61,1 | 63,4 | 65,9 | 62,3 | 53,7 | 31,9 | 30,7 | 109,4 | 59,4 | 53,8 |
| $T_b$ | 165,5 | 62,4 | 64,9 | 78,8 | 58,3 | 62,1 | 30,4 | 33,1 | 94,5 | 60,8 | 62,8 |
| | | | 76,4 | 106,7 | 98,0 | 96,4 | 78,5 | | 85,7 | 59,6 | 192,4 |
| $T_c$ | | | 91,6 | 94,0 | 93,3 | 92,6 | 70,0 | | 90,7 | 56,3 | 129,9 |
| | | | 110,3 | 247,4 | 153,9 | 261,8 | 186,6 | | 83,4 | 217,6 | 118,1 |
| $T_d$ | | | 118,0 | 214,8 | 147,1 | 347,4 | 164,3 | | 75,7 | 185,0 | 111,8 |
| | | | 274,1 | | 196,7 | | | | 160,6 | 90,0 | 225,3 |
| $T_e$ | | | 293,1 | | 208,3 | | | | 169,1 | 70,7 | 214,5 |

| | 22.7.74 a | 23.7.74 a | 24.7.74 a | 25.7.74 a | 25.2.75 a | 10.3.75 a | 13.3.75 a | 17.3.75 a | 17.4.75 a | 22.4.75 a | 23.4.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 26,3 | 21,9 | 54,1 | 38,0 | 37,5 | 49,8 | 54,4 | 41,3 | 26,3 | 73,8 | 45,8 |
| $T_a$ | 29,8 | 22,6 | 63,7 | 37,5 | 36,8 | 56,6 | 64,0 | 37,5 | 28,6 | 79,0 | 46,7 |
| | 51,3 | 49,6 | 51,3 | 65,8 | 52,8 | 54,7 | | 60,6 | 38,8 | 71,7 | 57,8 |
| $T_b$ | 55,8 | 66,3 | 58,1 | 79,8 | 58,7 | 59,3 | | 62,8 | 42,5 | 70,2 | 59,9 |
| | 71,6 | 130,5 | 74,8 | 84,0 | 100,8 | 68,7 | | 108,0 | 55,2 | 76,6 | 90,9 |
| $T_c$ | 72,5 | 142,0 | 64,6 | 79,0 | 85,9 | 69,4 | | 125,5 | 57,1 | 78,1 | 94,3 |
| | 95,0 | 258,4 | 120,3 | 107,4 | 153,3 | 90,4 | | 206,1 | 94,8 | 90,7 | 129,7 |
| $T_d$ | 103,2 | 342,6 | 117,7 | 106,3 | 134,6 | 84,6 | | 183,6 | 91,9 | 89,1 | 117,2 |
| | 131,0 | 161,2 | 103,5 | 134,2 | 159,0 | 130,7 | | 236,6 | 131,0 | 112,3 | |
| $T_e$ | 144,5 | 167,3 | 93,5 | 134,1 | 132,2 | 133,5 | | 281,9 | 117,9 | 112,4 | |

Tabelle 10 a:

Versuche mit Technetium-99m ohne Dotierung.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$.

| | 18.9.74 a | 19.9.74 a | 21.10.74 a | 22.10.74 a | 23.10.74 a | 24.10.74 a | 28.10.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 21,3 | 57,7 | 39,4 | 53,7 | 58,6 | 22,8 | 39,2 |
| | 22,9 | 51,7 | 41,2 | 54,7 | 68,6 | 22,6 | 36,1 |
| $T_b$ | | 57,5 | 46,9 | 64,0 | 54,1 | 51,7 | 49,7 |
| | | 53,5 | 47,2 | 76,7 | 47,1 | 55,0 | 58,5 |
| $T_c$ | | 78,9 | 51,9 | 68,0 | 75,2 | 60,2 | 69,9 |
| | | 80,5 | 47,8 | 60,2 | 71,9 | 69,4 | 69,1 |
| $T_d$ | | 120,0 | 66,2 | 100,3 | 193,6 | 79,1 | 133,1 |
| | | 114,7 | 73,0 | 97,9 | 214,8 | 80,8 | 129,7 |
| $T_e$ | 294,8 | | 135,9 | 107,6 | | 116,9 | |
| | 314,9 | | 117,1 | 99,1 | | 91,3 | |

| | 29.10.74 a | 30.10.74 a | 18.11.74 a | 11.3.75 a | 12.3.75 a | 18.3.75 a | 21.4.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 41,6 | 42,6 | 47,2 | 58,0 | 91,8 | 11,8 | 25,3 |
| | 38,6 | 51,3 | 45,0 | 76,8 | 107,5 | 10,8 | 28,0 |
| $T_b$ | 45,7 | 53,6 | 46,2 | 53,8 | 42,2 | 28,5 | 39,0 |
| | 47,2 | 65,3 | 51,0 | 55,5 | 34,1 | 29,3 | 45,0 |
| $T_c$ | 68,8 | 74,7 | 49,1 | 67,5 | 107,0 | 46,8 | 61,5 |
| | 71,8 | 74,9 | 53,0 | 69,9 | 107,1 | 47,0 | 55,5 |
| $T_d$ | 104,9 | 74,1 | 66,1 | 106,3 | 151,7 | 72,4 | 110,1 |
| | 103,3 | 69,9 | 69,1 | 113,2 | 143,6 | 85,6 | 100,2 |
| $T_e$ | 140,9 | 99,5 | 104,1 | 112,9 | 188,9 | | 147,1 |
| | 119,3 | 106,6 | 93,1 | 110,2 | 178,8 | | 125,7 |

Tabelle 10 b:

Versuche mit Technetium-99m unter "kleiner" Furosemid-Dotierung.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$.

| | 22.11.74 a | 25.11.74 a | 27.11.74 a | 2.12.74 a | 3.12.74 a | 9.12.74 a | 11.12.74 a | 16.12.74 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 63,9 | 50,4 | 58,4 | 41,4 | 33,6 | 38,2 | 50,9 | 99,2 |
| $T_a$ | 65,6 | 47,1 | 59,0 | 42,4 | 48,5 | 31,2 | 43,2 | 79,5 |
| | 104,4 | 66,9 | 83,6 | 59,4 | 57,7 | 47,0 | 41,5 | 79,0 |
| $T_b$ | 111,5 | 60,8 | 82,5 | 55,4 | 57,3 | 44,7 | 49,1 | 75,3 |
| | 86,0 | 81,5 | 81,3 | 68,5 | 89,3 | 85,0 | 79,6 | 87,3 |
| $T_c$ | 73,1 | 86,4 | 80,5 | 60,5 | 84,0 | 103,2 | 89,1 | 93,8 |
| | 127,1 | 95,9 | 96,1 | 116,9 | 101,5 | 190,8 | 219,2 | 112,7 |
| $T_d$ | 121,8 | 96,7 | 99,3 | 106,0 | 79,6 | 201,1 | 156,5 | 111,9 |
| | 144,1 | 126,0 | 126,3 | 162,1 | 144,9 | 110,3 | | 123,8 |
| $T_e$ | 143,0 | 123,2 | 115,0 | 108,8 | 127,0 | 96,9 | | 127,5 |

| | 17.12.74 a | 30.12.74 a | 7.1.75 a | 18.3.75 b | 23.4.75 b | 24.4.75 a | 24.4.75 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 51,1 | 43,9 | 39,5 | 35,4 | 49,7 | 48,4 | 54,2 |
| $T_a$ | 57,3 | 47,9 | 37,1 | 37,5 | 49,2 | 50,5 | 44,0 |
| | 68,1 | 58,6 | 58,9 | 40,1 | 42,8 | 67,8 | 52,7 |
| $T_b$ | 64,8 | 50,9 | 54,0 | 38,7 | 42,8 | 66,9 | 52,5 |
| | 89,3 | 78,5 | 73,1 | 58,7 | 78,2 | 77,6 | 41,1 |
| $T_c$ | 87,6 | 80,6 | 73,9 | 61,0 | 62,7 | 77,2 | 37,6 |
| | 120,3 | 107,6 | 98,8 | 28,2 | 99,3 | 126,0 | 95,3 |
| $T_d$ | 125,5 | 106,8 | 93,7 | 30,4 | 118,0 | 115,6 | 80,0 |
| | 172,3 | 139,0 | 125,2 | | 208,7 | 132,7 | 179,1 |
| $T_e$ | 185,1 | 145,0 | 120,6 | | 185,6 | 122,7 | 141,1 |

Tabelle 10 c:

Versuche mit Technetium-99m unter "großer" Furosemid-Dotierung.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$.

| | 24.3.75 a | 26.3.75 a | 1.4.75 a | 2.4.75 a | 7.4.75 a | 7.4.75 b | 8.4.75 a |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 71,8 | | 108,9 | 56,1 | 66,4 | 73,2 | 65,6 |
| | 60,7 | | 92,7 | 58,5 | 65,9 | 79,2 | 74,4 |
| $T_b$ | 77,8 | 112,4 | 41,5 | 56,7 | 109,0 | 82,4 | 233,0 |
| | 74,2 | 114,2 | 45,4 | 57,0 | 108,6 | 80,4 | 166,8 |
| $T_c$ | 90,1 | 86,4 | 141,3 | 68,8 | 106,9 | 91,4 | |
| | 90,3 | 96,5 | 112,4 | 57,5 | 121,9 | 102,0 | |
| $T_d$ | 86,1 | 115,0 | 110,2 | 88,4 | 110,1 | 103,1 | |
| | 89,9 | 131,3 | 134,5 | 87,7 | 84,9 | 107,5 | |
| $T_e$ | 94,4 | 124,6 | 182,3 | 95,5 | 177,5 | 133,8 | |
| | 91,2 | 131,8 | 73,4 | 88,5 | 197,5 | 138,7 | |

| | 8.4.75 b | 14.4.75 b | 15.4.75 a | 15.4.75 b | 16.4.75 b | 21.4.75 b | 25.4.75 a | 25.4.75 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_a$ | 44,2 | 55,8 | 47,6 | 23,0 | 28,3 | 60,4 | 75,0 | 60,6 |
| | 41,1 | 57,1 | 45,7 | 22,9 | 31,2 | 60,8 | 72,9 | 61,9 |
| $T_b$ | 57,5 | | | 45,9 | 41,4 | 81,2 | 78,6 | 72,0 |
| | 52,4 | | | 49,2 | 36,7 | 89,3 | 77,2 | 77,9 |
| $T_c$ | 243,9 | | | 68,9 | 82,4 | 87,0 | 111,5 | 87,9 |
| | 242,5 | | | 78,3 | 94,6 | 72,7 | 97,2 | 89,3 |
| $T_d$ | 168,9 | | | 136,8 | 96,2 | 114,8 | | 77,6 |
| | 169,1 | | | 129,0 | 99,9 | 153,4 | | 76,5 |
| $T_e$ | 126,6 | | | | 164,5 | 306,4 | | 106,2 |
| | 117,9 | | | | 152,2 | 328,5 | | 101,8 |

Tabelle 10 d:

Versuche mit Technetium-99m unter i.v.-Gabe von Perchlorat.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$.

| | 38,3 mmol/l | | | 0,0383 mmol/l | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 26.4.75 a | 28.4.75 a | 29.4.75 a | 30.4.75 a | 1.5.75 a |
| $T_a$ | 154,8<br>135,2 | 266,6<br>335,2 | 145,3<br>127,2 | | 63,2<br>67,7 |
| $T_b$ | 105,1<br>119,7 | 172,5<br>183,1 | 219,6<br>270,8 | 144,1<br>173,8 | 83,5<br>76,8 |
| $T_c$ | 129,9<br>97,6 | 171,0<br>172,3 | 183,6<br>185,6 | | 77,7<br>60,7 |
| $T_d$ | 118,8<br>97,8 | 168,6<br>172,3 | 214,2<br>233,7 | 369,5<br>335,9 | 114,6<br>117,4 |
| $T_e$ | 91,0<br>81,1 | 137,5<br>143,2 | 289,8<br>289,5 | 134,1<br>145,8 | 133,5<br>147,5 |

Tabelle 10 e:

Versuche mit Technetium-99m unter i.c.-Gabe von Perchlorat.
Zeitbereichsweise - unter Annahme eines e-funktionalen Clearanceverlaufes - berechnete Halbwertszeiten $T_a$ bis $T_e$.

| | Index | f̄ | ± SE | Δt (min) theoret. | Δt (min) exper. | $a_o$ | $a_1$ | r | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne Dotierung | a | 52,3<br>55,1 | 6,1<br>7,6 | 0 - 32 | 10,4 - 30,9 | 8,9 | 1,22 | 0,986 | 22 |
| | b | 63,9<br>66,0 | 7,4<br>5,9 | 32 - 64 | 30,7 - 60,3 | 16,9 | 0,77 | 0,974 | 21 |
| | c | 91,9<br>88,2 | 7,4<br>5,7 | 64 - 104 | 62,3 - 103,0 | 28,8 | 0,65 | 0,840 | 18 |
| | d | 151,4<br>146,9 | 14,7<br>15,9 | 104 - 160 | 103,0 - 155,3 | 27,1 | 1,18 | 0,923 | 18 |
| | e | 160,4<br>162 | 14,5<br>17,7 | 160 - 216 | 156,3 - 213,6 | 34,6 | 1,23 | 0,974 | 14 |
| "kleine" Furosemidmenge | a | 43,6<br>46,8 | 5,4<br>6,7 | 0 - 32 | 8,7 - 29,1 | | 1,21 | 0,963 | 14 |
| | | | | mittl. Applikationszeit | 31,3 ± 2,7 - 36,2 ± 2,4 | | | | |
| | b | 48,7<br>51,2 | 2,5<br>3,4 | 32 - 64 | 29,2 - 59,3 | 10,0 | 1,21 | 0,798 | 13 |
| | c | 67,7<br>67,6 | 4,3<br>4,4 | 64 - 104 | 59,3 - 101,4 | 1,0 | 0,98 | 0,952 | 13 |
| | d | 106,0<br>107,4 | 10,4<br>11,0 | 104 - 160 | 101,4 - 155,1 | 6,5 | 1,06 | 0,980 | 13 |
| | e | 144,9<br>135,6 | 18,7<br>21,4 | 160 - 216 | 156,3 - 215,0 | 4,8 | 0,87 | 0,930 | 10 |
| "große" Furosemidmenge | a | 50,5<br>49,7 | 4,1<br>3,1 | 0 - 32 | 8,3 - 28,9 | | 0,67 | 0,873 | 15 |
| | | | | mittl. Applikationszeit | 30,4 ± 1,1 - 34,6 ± 1,6 | | | | |
| | b | 61,9<br>60,5 | 4,5<br>4,8 | 32 - 64 | 28,9 - 59,4 | 3,2 | 1,03 | 0,974 | 15 |
| | c | 77,0<br>76,7 | 3,3<br>4,2 | 64 - 104 | 59,8 - 101,4 | 6,4 | 1,08 | 0,856 | 15 |
| | d | 115,7<br>109,5 | 11,2<br>9,7 | 104 - 160 | 101,9 - 156,9 | 19,9 | 0,78 | 0,912 | 15 |
| | e | 145,7<br>134,0 | 7,7<br>7,3 | 160 - 216 | 157,2 - 209,2 | 76,3 | 0,38 | 0,526 | 13 |

Tabelle 10 f:

Sämtliche Versuche mit Technetium-99m ohne Dotierung sowie unter Furosemid-Applikation.
Mittelwerte (der Tabellen 10 a bis 10 c), zugehörige Zeitintervalle und Korrelationsversuche zu den $T_a$ - bis $T_e$-Werten.

| | Index | $\bar{T}$ | $\pm$ SE | $\Delta t$ (min) theoret. | exper. | $a_o$ | $a_1$ | r | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Perchlorat i.v. | a | 59,8 | 5,7 | 0 - 32 | 9,4 - 29,1 | 8,0 | 0,85 | 0,956 | 14 |
| | | 58,9 | 5,0 | | | | | | |
| | b | 83,9 | 14,0 | 32 - 64 | 31,2 - 61,8 | 22,6 | 0,68 | 0,926 | 13 |
| | | 79,2 | 9,8 | | | | | | |
| | c | 105,5 | 13,8 | 64 - 104 | 61,6 - 102,9 | 5,8 | 0,94 | 0,919 | 12 |
| | | 104,6 | 13,5 | | | | | | |
| | d | 109,8 | 7,7 | 104 - 160 | 104,4 - 162,0 | 5,7 | 0,99 | 0,699 | 11 |
| | | 114,9 | 9,2 | | | | | | |
| | e | 151,2 | 20,0 | 160 - 216 | 160,8 - 215,4 | 13,7 | 1,03 | 0,757 | 10 |
| | | 142,2 | 23,7 | | | | | | |
| Perchlorat i.c. | a | 157,5 | 41,8 | 0 - 32 | 7,3 - 30,5 | 46,3 | 1,35 | 0,937 | 4 |
| | | 166,3 | 58,3 | | | | | | |
| | b | 144,9 | 24,2 | 32 - 64 | 30,6 - 59,6 | 28,7 | 1,34 | 0,973 | 5 |
| | | 164,8 | 32,7 | | | | | | |
| | c | 140,6 | 23,9 | 64 - 104 | 59,3 - 99,3 | 43,1 | 1,22 | 0,957 | 4 |
| | | 129,1 | 29,9 | | | | | | |
| | d | 197,1 | 46,8 | 104 - 160 | 99,4 - 159,6 | 12,9 | 0,90 | 0,962 | 5 |
| | | 191,4 | 43,2 | | | | | | |
| | e | 157,1 | 34,3 | 160 - 216 | 159,6 - 213,0 | 5,0 | 1,00 | 0,984 | 5 |
| | | 161,4 | 34,4 | | | | | | |

Tabelle 10 g:

Sämtliche Versuche mit Technetium-99m unter Perchlorat-Applikation. Mittelwerte (der Tabellen 10 d und 10 e), zugehörige Zeitintervalle und Korrelationsversuche zu den $T_a$ - bis $T_e$-Werten.

| Dot. | x= | a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|---|---|
| "ohne" | N | 19 | 20 | 17 | 14 | 9 |
| | $\bar{T}_x$ | 61,3 | 84,5 | 98,0 | 116,2 | 116,5 |
| | ± SD | 28,9 | 41,3 | 44,8 | 72,2 | 46,4 |
| | Min | 23,2 | 22,0 | 29,5 | 34,8 | 25,0 |
| | Max | 132,0 | 201,8 | 199,4 | 301,5 | 170,9 |
| kl. Fur. | N | 11 | 11 | 9 | 9 | 8 |
| | $\bar{T}_x$ | 50,0 | 69,2 | 68,0 | 118,1 | 101,4 |
| | ± SD | 10,8 | 34,2 | 31,3 | 46,1 | 42,6 |
| | Min | 33,4 | 28,9 | 28,1 | 56,3 | 61,7 |
| | Max | 70,4 | 139,9 | 138,3 | 200,9 | 183,6 |
| | 2 p | 0,478 | 0,368 | 0,043 | 0,711 | 0,337 |
| gr. Fur. | N | 12 | 12 | 12 | 10 | 10 |
| | $\bar{T}_x$ | 69,2 | 126,2 | 90,4 | 111,0 | 117,6 |
| | ± SD | 38,4 | 80,8 | 38,3 | 50,1 | 39,4 |
| | Min | 7,7 | 36,2 | 52,7 | 70,1 | 39,3 |
| | Max | 162,5 | 272,5 | 188,9 | 236,0 | 190,3 |
| | 2 p | 0,441 | 0,263 | 0,826 | 1,000 | 0,873 |

Tabelle 11 a:

Daten zum Wilcoxon-Test an den $T_a$ - bis $T_e$-Werten der Chlor-36-Versuche (Vergleiche ohne/mit Furosemid i.v.).

| Dot. | x = | a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|---|---|
| "große" | N | 22 | 21 | 18 | 18 | 14 |
| | $\bar{T}_x$ | 52,3 | 63,9 | 91,9 | 151,4 | 160,4 |
| | $\pm$ SD | 28,7 | 34,0 | 31,2 | 62,3 | 54,1 |
| | Min | 21,9 | 30,7 | 55,2 | 83,4 | 90,0 |
| | Max | 149,2 | 195,3 | 192,4 | 261,8 | 274,1 |
| kl. Fur. | N | 14 | 13 | 13 | 13 | 10 |
| | $\bar{T}_x$ | 43,6 | 48,7 | 67,7 | 106,0 | 144,9 |
| | $\pm$ SD | 20,4 | 9,0 | 15,6 | 37,4 | 59,1 |
| | Min | 11,8 | 28,5 | 46,8 | 66,1 | 99,5 |
| | Max | 91,8 | 64,0 | 107,0 | 193,6 | 294,8 |
| | 2 p | 0,497 | 0,030 | 0,005 | 0,028 | 0,418 |
| gr. Fur. | N | 15 | 15 | 15 | 15 | 13 |
| | $\bar{T}_x$ | 50,5 | 61,9 | 77,0 | 115,7 | 145,7 |
| | $\pm$ SD | 15,9 | 17,5 | 12,9 | 43,3 | 27,7 |
| | Min | 33,6 | 40,1 | 41,1 | 28,2 | 110,3 |
| | Max | 99,2 | 104,4 | 89,3 | 219,2 | 208,7 |
| | 2 p | 0,690 | 0,645 | 0,223 | 0,263 | 0,667 |

Tabelle 11 b:

Daten zum Wilcoxon-Test an den $T_a$- bis $T_e$-Werten der Technetium-99m-Versuche (Vergleiche ohne/mit Furosemid i.v.).

| Dot. | x = | a | b | c | d | e |
|---|---|---|---|---|---|---|
| "ohne" | N | 22 | 21 | 18 | 18 | 14 |
| | $\bar{T}_x$ | 52,3 | 63,9 | 91,9 | 151,4 | 160,4 |
| | $\pm$ SD | 28,7 | 34,0 | 31,2 | 62,3 | 54,1 |
| | Min | 21,9 | 30,7 | 55,2 | 83,6 | 90,0 |
| | Max | 149,2 | 195,3 | 192,4 | 261,8 | 274,1 |
| Per-chlorat i.v. | N | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 |
| | $\bar{T}_x$ | 59,8 | 83,8 | 105,5 | 109,7 | 151,2 |
| | $\pm$ SD | 21,1 | 50,3 | 47,8 | 25,6 | 63,2 |
| | Min | 23,0 | 41,4 | 68,8 | 77,6 | 94,4 |
| | Max | 108,9 | 233,0 | 243,9 | 168,9 | 306,4 |
| | 2 p | 0,056 | 0,093 | 0,332 | 0,080 | 0,562 |
| Per-chlorat i.c. | N | 4 | 5 | 4 | 5 | 5 |
| | $\bar{T}_x$ | 157,5 | 145,0 | 140,6 | 197,1 | 157,1 |
| | $\pm$ SD | 83,6 | 54,1 | 47,8 | 104,6 | 76,6 |
| | Min | 63,2 | 83,5 | 77,7 | 114,6 | 91,0 |
| | Max | 266,6 | 219,6 | 183,6 | 369,5 | 289,8 |
| | 2 p | 0,0045 | 0,0025 | 0,075 | 0,298 | 0,928 |

Tabelle 11 c:

Daten zum Wilcoxon-Test an den $T_a$- bis $T_e$-Werten der Technetium-99m-Versuche (Vergleiche ohne/mit Perchlorat i.v. oder i.c.).

| Dot. | x = | a | b | c | d | e | f |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $^{36}Cl$ "ohne" | N | 41 | 20 | 17 | 14 | 9 | 5 |
| | $\bar{T}_x$ | 61,9 | 84,5 | 98,0 | 116,2 | 116,5 | 140,7 |
| | $\pm$ SD | 28,2 | 41,3 | 44,8 | 72,2 | 46,4 | 119,9 |
| | Min | 23,2 | 22,2 | 29,5 | 34,8 | 25,0 | 36,0 |
| | Max | 162,5 | 201,8 | 199,4 | 301,5 | 170,9 | 343,5 |
| $^{99m}Tc$ "ohne" | N | 51 | 21 | 18 | 18 | 14 | 12 |
| | $\bar{T}_x$ | 49,4 | 63,9 | 91,9 | 151,4 | 160,4 | 212,1 |
| | $\pm$ SD | 23,2 | 34,0 | 31,2 | 62,3 | 54,1 | 102,8 |
| | Min | 11,8 | 30,7 | 55,2 | 83,4 | 90,0 | 85,6 |
| | Max | 149,2 | 195,3 | 192,4 | 261,8 | 274,1 | 411,1 |
| | 2 p | 0,015 | 0,020 | 0,772 | 0,150 | 0,254 | 0,091 |

Tabelle 11 d:

Daten zum Wilcoxon-Test an den $T_a$ - bis $T_f$-Werten der Chlor-36 und der Technetium-99m-Versuche (Vergleiche der dotierungsfreien Versuche oder Versuchsphasen).

| Dotierung | Index | Intervall $\Delta t$ (min) | N' | a | b | r | $\bar{T}$ (min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne | I | 7 - 95 | 12 | 108,19 | - 0,0099 | 0,9976 | 70,0 |
| | II | 95 - 630 | 58 | 65,89 | - 0,00395 | 0,9743 | 175,7 |
| kl. Furos. | I | 7 - 60 | 14 | 112,95 | - 0,0130 | 0,9940 | 53,3 |
| | II | 60 - 235 | 27 | 70,41 | - 0,0055 | 0,9505 | 126,0 |
| gr. Furos. | I | 7 - 27 | 8 | 108,2 | - 0,0113 | 0,9365 | 61,3 |
| | II | 27 - 595 | 66 | 78,2 | - 0,0052 | 0,8785 | 132,8 |

Tabelle 12 a:

Chlor-36-Versuche.
Aus Abbildung 5 ableitbare bereichsweise e-funktionale Darstellungen.

| Dotierung | Index | Intervall $\Delta t$ (min) | N' | a | b | r | $\bar{T}$ (min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ohne | I | 5 - 70 | 18 | 114,5 | - 0,0135 | 0,9970 | 51,3 |
| | II | 70 - 285 | 26 | 66,2 | - 0,0058 | 0,9969 | 119,4 |
| | III | 285 - 600 | 35 | 21,3 | - 0,0016 | 0,8343 | 424,2 |
| kl. Fur. | I | 5 - 55 | 12 | 102,2 | - 0,0109 | 0,9931 | 63,5 |
| | II | 55 - 190 | 20 | 75,0 | - 0,0073 | 0,9948 | 94,6 |
| | III | 190 - 380 | 20 | 33,8 | - 0,0032 | 0,7997 | 215,7 |
| | IV | 380 - 590 | 32 | 12,8 | - 0,0013 | 0,7170 | 539,0 |
| gr. Fur. | I | 5 - 65 | 15 | 112,4 | - 0,0124 | 0,9973 | 55,9 |
| | II | 65 - 210 | 20 | 73,1 | - 0,0062 | 0,9921 | 112,7 |
| | III | 210 - 435 | 28 | 44,6 | - 0,0036 | 0,9659 | 190,3 |
| Perchlorat i.v. | I | 8 - 115 | 22 | 108,3 | - 0,0100 | 0,9976 | 69,3 |
| | II | 115 - 300 | 25 | 49,6 | - 0,0038 | 0,9456 | 184,3 |
| | III | 300 - 600 | 33 | 27,5 | - 0,0019 | 0,6338 | 363,5 |
| Perchlorat i.c. | I | 8 - 580 | 78 | 105,1 | - 0,0043 | 0,9774 | 162,3 |

Tabelle 12 b:

Technetium-99m-Versuche.
Aus den Abbildungen 6 a und 6 b ableitbare bereichsweise e-funktionale Darstellungen.

# VI. DISKUSSION

## 1. Résumé aus den bisherigen Experimenten

Im folgenden seien die experimentellen Ergebnisse qualitativ und quantitativ diskutiert.

Aus den Werten $T_1$ bis $T_4$ (Tabellen 6 a, 6 b; 9 a - 9 d) kann man grob die Größenordnung der cochleären Clearance entnehmen und sich zugleich ein Bild von den physiologischen Streuungen machen. Bei bescheidenem Genauigkeitsanspruch kann man einer gewissen Anzahl von Versuchen (siehe Tabellen 4 a, 4 b) über die gesamte Meßzeit einen etwa e-funktionalen Verlauf zuerkennen; dies häufiger bei den Chlorid- als den Pertechnetat-Versuchen. Aus den Mittelwerten und den Normierungen (Tabellen 6 c, 9 e) wird jedoch der allgemeine Trend - insbesondere bei den dotierungsfreien Versuchen - zum zeitlichen Anstieg der T-Werte deutlich.

Aus den halblogarithmischen Darstellungen der mittleren Clearance-Kurven bis zu Meßzeiten von 600 min (siehe Abbildungen 4 b, 5, 6 a, 6 b sowie die Tabellen 12 a und 12 b) erkennt man, daß zu einer hinreichenden Beschreibung der experimentellen Daten jeweils 2 bis 4 e-Funktionen erforderlich sind. Dies ist in Anbetracht der Komplexität der Gesamtcochlea mit ihren zahlreichen an Verteilung, Bindung und Clearance teilhabenden Compartments nicht unerwartet. Wiederum ist verständlich, daß die Pertechnetat-Kinetik komplizierter als die Chlorid-Kinetik erscheint (vergleiche Tabelle 4 a mit 4 b und Tabelle 12 a mit 12 b). Aus zwei Gründen: Zum ersten ist Pertechnetat vor der Tracerapplikation physiologischerweise nicht in der Cochlea vorhanden, so daß nach der Applikation zunächst alle potentiellen Pools aufgeladen, d. h. ins Gleichgewicht gebracht werden müssen. Zum anderen ist denkbar, daß das Pertechnetat mit seiner großen Affinität zu sekretorischen Epithelien (Börner 1978, Jung 1975) in der Stria vascularis und im Plexus cochlearis selektiv gebunden wird. Die gegenüber Chlorid deutlich höheren Aktivitätswerte nach langem Versuchsverlauf (siehe

Tabellen 4 a, 4 b) könnten ein Hinweis darauf sein. Ein Beweis wäre autoradiographisch zu erbringen.

Zu einer mathematisch einfachen und biologisch nicht sinnfremden Approximation der experimentellen Clearance-Kurven bot sich eine intervallweise Beschreibung durch eine einzige e-Funktion an. Eine Stückelung und wahlweise separate Betrachtung einzelner Kurvenbereiche (siehe Abbildung 4 a) ist sowieso erforderlich, falls im Versuchsverlauf beispielsweise i.v.-Boli einer potentiellen innenohrwirksamen Substanz gesetzt werden. Hinzu kommt, daß aus technischen Gründen Versuche oftmals gar nicht so lange laufen, als daß etwa gemäß Abbildung 4 b aus einer späten Versuchsphase interpolatorisch der Versuchsanfang korrigierend bewertet werden könnte. So vermitteln die $T_a$- bis $T_x$-Werte, welche weiteren Rechnungen und Bewertungen zugrundegelegt wurden, letztlich ein quantitativeres Bild. Die Tabellen 7 a, 7 b sowie 10 a bis 10 e beschreiben so mit den $T_a$- bis $T_e$-Werten die Clearance-Kurven bis etwa zur 210. Minute. Auf die Wiedergabe der $T_f$-, $T_g$-Werte, etc., die sich nur auf kleine Kollektive beziehen, wurde hier verzichtet. Mittelwerte sind in den Tabellen 7 c sowie 10 f und 10 g zusammengestellt.

Auf drei experimentelle Fakten sei noch hingewiesen:
In der Regel wurden die Versuche so lange wie möglich geführt, d.h. bis zum Exitus oder bis zu einer technischen Panne. Nur vereinzelt wurde zugunsten eines Folgeversuchs früher abgebrochen (vergleiche Tabellen 4 a und 4 b).
Sowohl beim Kollektiv "ohne Dotierung" der Chlorid- als auch der Pertechnetat-Versuche liegen die mittleren Körpergewichte höher als bei den beiden Versuchsgruppen unter Furosemid-Dotierung. Gleichzeitig waren für die "ohne"-Gruppen die substituierten Hilfsvolumen sehr niedrig, was sich bei Bezug auf 100 g Körpergewicht besonders auswirkt. Ursache dieser Differenz ist die Einbeziehung älterer Messungen, die nicht im Zuge der Furosemid-Versuche entstanden waren. Ein Einfluß auf die Versuchsergebnisse ist unwahrscheinlich, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Im Moment der Tracer-Beladung konnte aus technischen Gründen noch nicht über der Cochlea gemessen werden. Im Mittel wurden die Messungen etwa 8 min später begonnen (siehe Tabellen 5, 8 a und 8 b), was von uns als gewisser Vorteil angesehen wurde, um eventuelle Artefakte durch anfängliche Flüssigkeitsstörungen der frisch verschlossenen Cochlea nicht mit zu registrieren. Dazu ist der prinzipielle (aber wenig wahrscheinliche) Einwand erhoben worden, daß eine physiologische rasche Primärkinetik übersehen worden sein kann.

Damit sind die drei wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit (siehe Abschnitt II) wieder aufzugreifen:

1. sind die cochleären Clearance-Kinetiken des Chlorid- und des Pertechnetat-Anions verschieden?
2. beeinflußt ein massiver Furosemid-i.v.-Bolus die cochleäre Clearance dieser beiden Anionen?
3. beeinflußt Perchlorat die cochleäre Clearance-Kinetik des Pertechnetats?

Zu 1.: Prinzipiell und auf den ersten Blick zeigen sich die Kinetiken beider Tracer als ähnlich und die Halbwertszeiten sind von gleicher Größenordnung. Der wesentliche Clearance-Mechanismus kann damit für beide Tracer der gleiche sein.

Zu einer genaueren Beurteilung haben wir sämtliche $T_a$- bis $T_f$-Werte der dotierungsfreien Versuche und Vorphasen der beiden Tracer im Wilcoxon-Test gegeneinander verglichen (siehe Tabelle 11 d). Für die erste Versuchsphase (ca. 60 min) erweist sich die Pertechnetat-Clearance als signifikant rascher, während für die folgenden etwa 150 min die globalen Clearance-Werte beider Tracer nicht unterscheidbar sind. Längstens 240 min nach der cochleären Tracerapplikation zeigt dann das Pertechnetat einen deutlichen Trend zur Verlangsamung gegenüber dem Chlorid. Mit anderen Worten: die beiden Clearance-Kurven schneiden sich unter flachem Winkel, wobei die Pertechnetat-Kurve steiler beginnt und flacher verläuft. Die Chlorid-Clearance ist im gesamten zeitlichen Verlauf eher durch eine e-Funktion zu approximieren als die Pertechnetat-Clearance (vergleiche

dazu Abbildungen 4 b und 6 a sowie Tabellen 12 a und 12 b). Als plausible Erklärung für die zusätzliche langsame Komponente der Pertechnetat-Kinetik ($T_{III} \approx 420$ min) war bereits auf mögliche spezifische Bindungen hingewiesen worden.

Bemerkenswerterweise findet Konishi (1978) für den Perilymph-Endolymph-Übergang des Chlorid-Anions eine einfache e-funktionale Beziehung, mit einer Halbwertszeit von 69,3 min. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit unseren Berechnungen,

$$T_1 = 73{,}2 \pm 29{,}2 \text{ min} \;/\; T_a = 61{,}3 \pm 28{,}8 \text{ min} \;/\; T_i = 70{,}0 \text{ min},$$

und kann ein Maß für den aktiven Chlorid-Transport sein. Nach neueren Erkenntnissen (Kinne 1981) vollzieht sich der transzelluläre Chlorid-Transport von (Tubulus-)Epithelzellen aktiv, mit einem einwärts gerichteten aktiven Na-Cl-Cotransport und einem aktiven separaten Cl-Austransport am entgegengesetzten Zellpol. Aufgrund der mit Sicherheit beteiligten aktiven Transportmechanismen darf die gemessene cochleäre Chlorid-Kinetik keineswegs als Maß für die Größenordnung passiver Transporte gesetzt werden.

Es ist unwahrscheinlich, daß andere, insbesondere nicht metabolisierbare Anionen rascherer cochleärer Clearance unterliegen. Diese Vermutung wird durch neuere Perilymph-Clearance-Messungen mit einer Recycling-Methode, die eher artefiziell zu rasche Kinetiken liefern könnte, bestätigt: Für Lactat $T_{peri} = 57{,}7 \pm 33{,}4$ min (N = 12) und für Furosemid $T_{peri} = 84{,}0 - 50{,}5$ min (N = 13) (Jung, unveröffentlicht).

Wenngleich es nur unter größten Vorbehalten gestattet ist, aus der Clearance zweier Anionen auf die Volumenbewegung der Innenohrflüssigkeiten zu schließen, so erscheinen doch die bei "Nachproduktionsversuchen" an der eröffneten Cochlea gemessenen Werte von 0,5 - 1,5 µl/min (Moscovitch 1973) und 2,5 µl/min (Kellerhals 1974) für die Perilymphe, sowie von 0,5 µl/min für die Endolymphe (Silverstein 1966), mit Sicherheit erheblich zu groß. Es ist zu betonen, daß näherungsweise

physiologische Verhältnisse nur an der verschlossenen Cochlea gegeben sein können. Bei einem roh angenommenen Volumen der Innenohrflüssigkeiten von 20 µl würde sich aus unseren "schnellen" Anfangskinetiken ($T_a$-Werte) bestenfalls ein Volumenaustausch von etwa 0,2 µl/min errechnen.

Zu 2.: Der Versuch einer Antwort auf die Frage, ob die cochleäre (Anionen-) Clearance durch i.v.-Dosen von Furosemid beeinflußt werde, hat uns an die Grenzen der 1974-76 gegebenen technischen Möglichkeiten geführt. Mehr als einen Trend - allerdings widerspruchsfrei aus allen Versuchsreihen erkennbar - können wir bisher nicht angeben. Im folgenden ist - zur Verstärkung der Argumente - teilweise auch auf analoge Natrium-22-Clearance-Messungen Bezug genommen, die ansonsten nicht zum Thema dieser Arbeit gehören (Jung 1981).

Nach Ergebnissen der nephrologischen Forschung (Kinne 1981) hemmt Furosemid weniger die membranständigen ATPasen (und damit separat den aktiven Na-Transport) als vielmehr den aktiven Na-Cl-Cotransport, über dessen Mechanismus noch wenig bekannt ist. Am Innenohr beobachtet man - teilweise bereits nach 5 - 15 min - stufenweise fortschreitend im Striabereich intra- und interzelluläre Ödembildungen (Forge 1981, Lim 1981). Während das Nierentubulusepithel unter Diuretikawirkung seine resorptive Tätigkeit einstellt, vermag das Striaepithel unter Diuretikawirkung offenbar kein Sekret mehr abzugeben. Die Zellen beider Epithelarten scheinen quasi "umgekehrt gepolt" zu sein.

Die von uns verwendeten provokativ hohen Furosemid-i.v.-Boli von etwa 6 und etwa 20 mg/100 g KG werden noch ohne erkennbare Allgemeinreaktion vertragen, sind aber eine obere sinnvolle Grenze. Elektrophysiologisch imponiert beim Meerschweinchen ein binnen weniger Minuten einsetzender Hörsturz (Jung und Roßkopf 1975) mit einer beispielsweise bezüglich der Cochlea-Mikrophonpotentiale (CMP) fraglichen Reversibilitätsprognose. Beschriebene Vagusreizungen und Hämokonzentrationseffekte dürften indirekt auf das Innenohr wirken.

An unserer bisher ausschließlich gemessenen globalen Clearance über der Gesamtcochlea - wobei die Clearance natürlich mit der Innenohrdurchblutung korreliert sein muß - erkennen wir keine spektakuläre Furosemidwirkung. Drei Schwierigkeiten schränken unsere Aussagemöglichkeiten von vorneherein ein: Die Identität der einzelnen Versuchsgruppen ist nach dem Wilcoxon-Test (Tabellen 11 a, 11 b) keine vollkommene, so daß Normierungen erforderlich werden können. Insbesondere die Zeitauflösung aber auch das Zählraten-Nullraten-Verhältnis sind nicht ausreichend groß.

Zur Prüfung auf einen eventuellen Furosemideinfluß bestanden nach der bisherigen Auswertetechnik prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- eine Beurteilung der zeitlichen Folge der T-Werte nach den bereits vorgestellten Schemata
- eine Feinbereichsanalyse der Clearance-Kurven für die Phasen unmittelbar vor und nach Furosemid-Applikation.

Bei Betrachtung der aus den $T_1$- bis $T_4$-Werten, also dem Gesamtverlauf der Clearance-Kurven, berechneten Mittelwerte sowie der Normierungsformen (Tabellen 6 c, 9 e), läßt sich eine gewisse "Synchronisation" oder "Harmonisierung" zeitlich aufeinanderfolgender T-Werte erkennen. Die Tabellen 4 a und 4 b bestätigen diesen Trend. Mit anderen Worten, die Clearance-Kurven lassen sich unter Furosemid ein wenig besser durch einen einfachen Mechanismus und eine e-Funktion beschreiben, wobei die Clearance relativ zunimmt. Die $\bar{T}$-Werte werden dabei allerdings nicht kleiner als $\bar{T}_1$. Aus den in den Tabellen 11 a und 11 b vermerkten $T_a$- bis $T_e$-Werten, die nur einen Teil der Clearance-Kurve repräsentieren, wird dieser Trend kaum deutlich. Jedoch zeigt der Wilcoxon-Test hier trendmäßig bis signifikant im Vergleich zum Kollektiv "ohne Dotierung" eine Verbesserung der Clearance, eine relative Abnahme der T-Werte. Bei "kleinen" Furosemid-Dosen scheint der Effekt ausgeprägter, und hier wiederum beim Pertechnetat kräftiger als beim Chlorid (und ganz analog beim Natrium-22).

| Phase | ohne | kl. Furos. | gr. Furos. | |
|---|---|---|---|---|
| vor Dotierung | 74,6 % | 49,6 % | 71,4 % | Na |
| | 94,2 | 78,6 | 118,1 | Cl |
| | 44,9 | 107,0 | 105,4 | Tc |
| | 72,9 | 81,7 | 104,2 | gesamt |
| sofort nach Dotierung (0. - 30. min) | 85,8 | 176,3 | 192,7 | |
| | 115,0 | 111,6 | 112,6 | |
| | 72,8 | 129,0 | 140,5 | |
| | 92,9 | 130,6 | 139,3 | |
| 2. Phase nach Dotierung (30. - 90. min) | 94,8 | 53,9 | 46,9 | |
| | 44,4 | 90,2 | 77,9 | |
| | 87,0 | 97,3 | 69,5 | |
| | 73,2 | 84,9 | 69,2 | |
| Folgeverlauf bis Ende | 111,6 | 109,5 | 95,9 | |
| | 171,1 | 107,3 | 98,5 | |
| | 128,4 | 92,5 | 86,0 | |
| | 119,1 | 102,7 | 93,0 | |
| Gesamtverlauf | 100 | 100 | 100 | |
| | 100 | 100 | 100 | |
| | 100 | 100 | 100 | |
| | 100 | 100 | 100 | |

Tabelle 13:

Relative Störungshäufigkeiten ("Inversionen") im zeitlichen Verlauf der Clearance-Kurven; aus der Gesamtheit aller Versuche (Jung 1981).
(Die Zahlen einer Spalte gelten von oben nach unten stets für die Folge Na / Cl / Tc).

Bemerkenswert ist ferner, daß die Clearance-Verbesserung schwerlich unmittelbar nach der Dotierung (kaum in Phase b), vielmehr verzögert nach etwa 30 - 120 min (schwerpunktmäßig Phase c sowie Phase d) wirksam wird. Sie fällt damit - dies ist vernünftig - mit der eventuellen besten Erholungsphase der Cochlea-Mikrophonpotentiale zusammen.

Ein Pendant zur Hörsturz-Phase der CMP unmittelbar nach Furosemidgabe ist gleichfalls angedeutet: Aufgrund geringer Punktdichte und großer Punktstreuung im engen Zeitintervall vor und nach Dotierung (etwa 15 min vor bis 25 min nach) konnten die Clearance-Kurven nur auf eine - allerdings auffallende gehäufte Störung des zeitlichen Aktivitätsabfalls (= "Inversionen") hin betrachtet werden. Die Natrium-Messungen passen sich wiederum vorzüglich ein. Ganz pauschal (Näheres siehe Jung 1981) ist die zeitbereichweise Störungshäufigkeit in Tabelle 13 wiedergegeben. Da die Tracer-Clearance mit der Innenohrdurchblutung irgendwie korreliert sein muß, könnten diese Inversionshäufungen ein Signal für ein kurzzeitiges Sistieren der Durchblutung sein. Wie die vorstehend besprochenen Änderungen der T-Werte anzeigen, wird diese eventuelle Durchblutungsstörung in der Folge überkompensiert. Dazu paßt, daß die Inversionshäufigkeit in der Phase c besonders klein wird (Tabelle 13). Die insgesamt stark gestörten Chlorid-Messungen verschleiern den vermuteten Sachverhalt.

Zusammenfassend können als Trends unter Furosemid erkannt werden:

- eine gewisse "Synchronisation" des gesamten Clearance-Verlaufes in Richtung auf eine einfache e-Funktion
- eine Häufung von Störungen des harmonischen Verlaufs der Clearance-Kurve unmittelbar nach Applikation
- verhältnismäßig spät eine erhöhte Clearance-Leistung, d.h. gegenüber dem Vergleichskollektiv relativ kleinere Halbwertszeiten T. Dieser Effekt scheint bei der "kleinen" Furosemid-Dosis eher ausgeprägter.

Jedenfalls dürfte es lohnen, aus den bisherigen Erfahrungen mit einer mittlerweile erheblich verbesserten Technik (Zeitauflösung 15 - 30 sec; 10-fach höheren Anfangsaktivitäten; on-line-Rechnerauswertung; Kontrolle der Kreislaufparameter) erneut den Einfluß hoher Furosemid-Dosen auf die cochleäre Tracerkinetik zu studieren. Hinzuzunehmen wäre die von Konishi (1978) angewandte Technik, um auch eine direkte Aussage über die Austauschkinetiken zwischen einzelnen Cochlea-Compartments zu gewinnen. Diese Größen könnten unter Furosemid bei weitgehend unveränderter Gesamtkinetik erheblich verändert sein.

zu 3.: Einige Anmerkungen zum Perchlorat, das hier aus rein wissenschaftlichem Interesse als kompetitiver Partner des Pertechnetats appliziert wurde:

Aus den i.v.-Versuchen läßt sich ein mäßiger Trend zur "Synchronisation" der T-Werte über den gesamten Clearance-Verlauf erkennen (siehe Tabellen 9 e und 12 b). Im Mittel kommt es in den ersten Versuchsphasen (siehe Tabellen 10 g und 12 b) zu einer mäßigen Zunahme der T-Werte (verlangsamte Clearance). Zur Auswertung und Diskussion wurden alle i.v.-Perchlorat-Versuche zusammengefaßt, da der geringe Konzentrationsunterschied in den Subklassen (Tabelle 8) keinen merklichen Einfluß hatte. Wie der Vergleich mit den "echten" i.c.-Versuchen lehrt, führen die extrem hohen, als toxisch zu bezeichnenden Perchlorat-i.v.-Dosen bei weitem nicht zu den Innenohr-Konzentrationen, wie sie aus einer rohen (und falschen (!), da selektive Bindungen!) Abschätzung (vergleiche Tabelle 1 in Abschnitt II) hätten erwartet werden können.

Die (zu) wenigen Pertechnetat-Clearance-Versuche unter simultaner i.c.-Applikation von Perchlorat konnten trotz einer Konzentrationsdifferenz des Perchlorat um den Faktor 1000 zur Auswertung gleichfalls zusammengeworfen werden. Bei diesen Versuchen ist eine nahezu ideale Synchronisation der T-Werte über den gesamten Versuchsverlauf gegeben, also die Beschreibung der gesamten Clearance-Kurve durch eine einzige e-Funktion zwanglos möglich (Tabellen 9 e,

10 g, 12 b; Abbildung 6 b), was wiederum einen einfachen Clearancemechanismus signalisiert. Für die Anfangsphase liefert der Wilcoxon-Test entsprechende Signifikanz (Tabelle 11 c).

Insgesamt hatten wir vermutet, durch Perchlorat-Dotierung unter Besetzung spezifischer Bindungsstellen eine beschleunigte Pertechnetat-Clearance des Innenohres erzielen zu können. Offenbar ist es jedoch eher so, daß das Perchlorat - appliziert in $10^3$- bis $10^6$-fachem Überschuß - für den Pertechnetat-Transport wichtige Membranporen oder Carrierfunktionen besetzt. Leider haben wir derzeit noch keine Vorstellung von der cochleären Eigenkinetik des Perchlorats. Eine eventuell zusätzlich vorhandene spezifische Pertechnetat-Speicherung des Inneohres müßte selbstverständlich unter Perchloratüberschuß aufgehoben werden. Die wenigen vital beobachteten Aktivitätsendwerte unter Perchlorat (Tabelle 4 b) widersprechen dem nicht.

Noch eine Abschätzung ist uns möglich: Nimmt man an, daß die schnellste gefundene Pertechnetat-Clearance-Kinetik im dotierungsfreien ungestörten Fall alle maximal aktiv und passiv möglichen Transportformen repräsentiert (T = 51,3 min nach Tabelle 12 b, 49,4 min nach Tabelle 11 d; Mittelwert 50,35 min, d.h. ca. 50 min) und andererseits bei dem angebotenen riesigen i.c.-Perchlorat-Überschuß der aktive Pertechnetat-Transport vollkommen blockiert wurde, also nur die passive Permeation und Diffusion verbleibt (T = 162,3 min nach Tabelle 12 b, 195,4 min nach Tabelle 9 e; Mittelwert 178,85 min, d.h. ca. 180 min), so läßt sich der aktive Transportanteil in seiner Halbwertszeit errechnen:

$$1/T_{ges} = 1/T_{akt} + 1/T_{pass}$$

$$1/T_{akt} = 1/T_{ges} - 1/T_{pass} = 1/50 - 1/180$$

$$T_{akt} = 69,2$$

$$T_{akt} \approx 70 \text{ min}$$

Aus diesem Ergebnis und dem Wissen, daß die mit sehr ähnlicher Gesamtkinetik ablaufende cochleäre Chlorid-Clearance wahrscheinlich vorwiegend durch aktiven Transport bedingt ist (Kinne 1981) dürfen wir ableiten, daß die "normale" Pertechnetat-Clearance wesentlich auch aktiv bedingt sein wird.

## 2. Aspekte zu weiteren Experimenten

Bezüglich weiterer Chlorid-36-Experimente führen die Erfahrungen "experimenteller Frühzeit" sowie die mittlerweile erheblich verbesserten apparativen Möglichkeiten zu folgendem Konzept:

- ausschließliches Arbeiten mit Mikrodetektoren, die lediglich durch eine extrem dünne Folie gegen Kontaktkontamination und Feuchtigkeit geschützt werden.
- mit Silizium-Halbleiterdetektoren des Typs GN 20, Siemens Erlangen, unter geeigneter Collimation sollte es gelingen, wahlweise die Kinetik einzelner Cochleawindungen zu messen.
- durch extrem kurze Verschlußstöpsel der tracerbeladenen Cochlea und unter eventueller Opferung eines Teils des Anulus tympanicus ist der Detektor reproduzierbar und sicher auf wenige Millimeter an die Cochlea heranzuführen.
- durch Temperierung des Detektors und durch thermische Isolation sowie durch häufige und regelmäßige Kontrolle der Zone Cochlea-Detektor mit einem Wattedocht sind feuchtigkeitsbedingte artifizielle Absorptionsänderungen auszuschalten.
- durch Anwendung selektiver Hemmstoffe ist zu versuchen, aktive und passive Transportanteile zu trennen. So könnte Perchlorat auf den $Cl^-$-Transport ähnlichen Einfluß wie auf den $TcO_4^-$-Transport haben.
- wesentlich höhere Zählraten, und damit eine bessere zeitliche Auflösung bis in Einminuten-Intervalle, sollten eine zuverlässige Aussage über medikamentöse i.v.-Boluseffekte, z. B. mit Furosemid erlauben.
- Kreislaufüberwachung der Tiere.

- Bestimmung der perilymphatischen Chlorid-36-Kinetik (Perilymph-Recycling-Methode, Jung 1979). Ergibt sich diese in der gleichen Größenordnung wie die bisher gemessene cochleäre Chlorid-36-Kinetik?

Bisherige Innenohr-Tracerexperimente mit Pertechnetat könnten zumindest in folgenden Weisen und aus folgenden Fragestellungen ergänzt werden:

- zur Reduktion der Nullrate, zur Ausschaltung jeglicher Mitmessung von Gesamtkörper-Aktivität, zur optimalen, raschen und reproduzierbaren Fokussierung, sind einige Maßnahmen technisch leicht realisierbar: eine Bleiabschirmung des gesamten Detektorschaftes, eine einige Millimeter starke Bleihaube über dem Tierkörper, eine Zielvorrichtung mittels Stahlnadeln.
- während ein Rebound-Effekt der aus der Cochlea ausgetragenen Aktivität in das Gesichtsfeld des Collimators zu höchstens 1/100 % abzuschätzen, also völlig zu vernachlässigen ist, könnten selektive Pertechnetat-Speicherungen in eng benachbarten Strukturen (Kopfspeicheldrüsen, Schilddrüse, Lymphknoten, Plexus chorioidei) in ungünstiger Position partiell mitgemessen werden. Abhilfe: Bleiblech-Trichter im Wundbett, Fokussierung auf die Cochlea alternierend aus verschiedenen Raumrichtungen, simultane Gamma-Camera-Aufnahme des gesamten Kopfes, Kontrolle einer eventuellen zeitlichen"Nullraten"-Änderung vor und nach hohem Pertechnetat i.v.-Bolus bei scharfer Fokussierung auf die Cochlea.
- eine zeitliche Auflösung im Intervall von 15 - 30 sec bei dennoch hoher Zählrate ist möglich, falls der Technetium-Generator mit aqua destillata "gemolken", diese Lösung eingetrocknet und in einem minimalen Ringer-Volumen gelöst wird. Aktivitäten um 100 bis 400 mCi/ml, also 1 bis 2 mCi pro Cochleafüllung, könnten erzielt werden, für folgende Fragestellungen:
  Kleine Effekte nach i.v.-Bolus-Applikationen von Medikamenten; der merkwürdige "Schreiner-Effekt", eine eventuelle Abhängigkeit der Pertechnetat-Kinetik von der Pertechnetat-Konzentration; Längstzeit-Versuche unter Kreislaufkontrolle; Applikationen in den Endolymphraum.

- die histologisch-autoradiographische Prüfung auf eventuelle selektive Pertechnetat-Speicherung in Innenohrgeweben (Stria vascularis, Plexus cochlearis, etc.).
- simultane Cochlea-Kinetikmessung im Verbund mit Ganzkörpermessungen mittels einer Gamma-Camera.
- systematische Prüfung der Konzentrationsabhängigkeit der i.c.- und i.v.-Perchlorat-Wirkung auf die Pertechnetatkinetik.
- die Innenohr-Kinetik des Perchlorat selbst - etwa als $^{36}ClO_4^-$ appliziert - ist von Interesse.
- welche anderen anorganischen Anionen beeinflussen die Pertechnetat-Kinetik?

## VII. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird ein Überblick zur Mikromorphologie der Cochleagefäße und der Strukturen gegeben, welche für Genese und Kinetik der Innenohrflüssigkeiten maßgeblich sein müssen. Besonders besprochen werden bisherige Kinetikexperimente am Innenohr mit Radiotracern, insbesondere mit Anionen.

In (44 + 71) = 115 Tierexperimenten (Meerschweinchen) wurde die Kinetik des cochleären Ausstroms der Anionen $^{36}Cl^-$ und $^{99m}TcO_4^-$ unbeeinflußt sowie unter der Einwirkung von Furosemid oder Perchlorat studiert. Tracer-Konzentrationen von mindestens 30 mmol/l Chlorid-36 bzw. höchstens $1x10^{-5}$ mmol/l Pertechnetat-99m bedeuten Kontrastsituationen. Dennoch sind quasi physiologische Bedingungen eingehalten, da einerseits die Chlorid-Gesamtkonzentration der Körperflüssigkeiten etwa um das Fünffache höher ist, andererseits das körperfremde Anion etwa nur ein Zehnmillionstel der Anionen-Gesamtkonzentration ausmacht.

Nach einer originellen Methode gelingt das Einbringen des Radiotracers in den cochleären Perilymphraum und der Wiederverschluß der Cochlea binnen weniger Minuten. Die Störung der natürlichen Innenohrverhältnisse scheint damit als minimal gewährleistet zu sein. Da etwa 8 Minuten später beginnend, im Mittel über etwa 300 Minuten, kontinuierlich die Clearance der Gesamtcochlea gemessen werden konnte, ist der Informationsgewinn pro Tierexperiment gegenüber diskontinuierlichen Entnahmemethoden beträchtlich.

Die wesentlichen Fragestellungen der Arbeit gingen nach der Größenordnung cochleärer Anionen-Kinetiken und ihrer experimentellen Beeinflußbarkeit. Außer wissenschaftlichen Gesichtspunkten sind derartige Informationen auch klinisch bedeutsam, etwa für die Beurteilung potentiell ototoxischer Substanzen.

Das erste Ziel - die Bestimmung cochleärer Clearance-Kinetiken am möglichst ungestörten Innenohr - wurde voll erreicht. Es wurden erstmals umfassend und systematisch Ausstromkinetiken von Anionen aus der Cochlea gemessen. Die globalen cochleären Halbwertszeiten der beiden Anionen Chlorid und Pertechnetat erwiesen sich als von gleicher Größenordnung und liegen für bis zu 600 min laufenden Experimenten um 60 bis 120 min. Wie aus fundamentalen Untersuchungen an anderen biologischen Objekten bekannt, erweisen sich auch an der Cochlea Anionen-Kinetiken als rascher im Vergleich zu global gemessenen Kationen-Kinetiken (für $Na^+$ und $K^+$ Größenordnungen von 150 bis 300 min; van Stappen 1981, Jung und Schön 1981).

Aufgrund der Vielcompartmentstruktur der Cochlea waren einfachste kinetische Modelle nicht zu erwarten. Dennoch lassen sich die Chlorid-Versuche durch zwei, die Pertechnetat-Versuche durch drei bis vier e-Funktionen (zusätzliche spezifische Bindung?) empirisch gut beschreiben.

Es ist unwahrscheinlich, daß beliebige andere Anionen - es sei denn, sie würden intensiv verstoffwechselt - wesentlich höhere Clearance-Geschwindigkeiten aufweisen. Weitere Verallgemeinerungen, etwa bezüglich der Wasser-Kinetik, der Flüssigkeitsbewegung oder des Verhaltens höher geladener oder größerer Teilchen sind nicht statthaft.

Die physiologischen Streuungen von Tier zu Tier waren beträchtlich, was mit durch eine vasculäre Variabilität erklärt sein mag. Die erforderliche scharfe Fokussierung auf die Cochlea mußte zu Lasten der Zählrate gehen, was wiederum die zeitliche Auflösung beeinträchtigte. Für den mittelharten $\beta^-$-Strahler Chlor-36 war die Gewebe- und Flüssigkeitsabsorption kritisch.

Mit dem Versuch, den Einfluß eines i.v.-Furosemid-Bolus auf die cochleäre Tracerkinetik zu messen, wurde die bisherige meßtechnische Grenze erreicht. So läßt sich zwar widerspruchsfrei, aber nur trendmäßig aussagen, daß es offenbar

unmittelbar und kurzzeitig zu einem Sistieren der Clearance (der Innenohrdurchblutung?) kommen kann. In der Folgezeit (ca. 30 bis 120 min nach Bolusgabe) kommt es überkompensativ eher zu einer verbesserten Clearance. Diese beiden Phasen ließen sich zwanglos mit dem raschen Hörsturz und der langsam einsetzenden, zumindest partiell reversiblen Restitution der Innenohrpotentiale (Jung und Roßkopf 1975) identifizieren.

Aus der Beeinflussung der Pertechnetat-Clearance durch den kompetitiv wirksamen Partner Perchlorat lassen sich Wahrscheinlichkeit und Größenordnung aktiver Anionen-Transportvorgänge am Innenohr abschätzen.

Für weitere Experimente unter technisch wesentlich verbesserten Bedingungen ergaben sich wertvolle Erkenntnisse und Anregungen.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS


C. Angelborg — Distribution of macromolecular tracer particles (Thorotrast®) in the cochlea. An electron microscopic study in the guinea pig. Acta otolaryng. Suppl. 319 (1974) 19 - 41

C. Angelborg, E. Hultcrantz, B. Ågerup — The cochlear blood flow. Acta otolaryng. 83 (1977) 92 - 97

C. Angelborg, E. Hultcrantz, M. Beausang-Linder — The cochlear blood-flow in relation to noise and cervical sympathectomy. Adv. Oto-Rhino-Laryng. 25 (1979) 41 - 48

W. Arnold, H. Hacker, C. v. Ilberg — Zur röntgenologischen Darstellung des peripheren Liquorabflusses mit Hilfe der direkten Röntgenvergrößerung. Arch. klin. exp. Ohr-Nas-Kehlk-Heilk. 200 (1971) 189 - 198

W. Arnold, R. Ritter, W.H. Wagner — Quantitative studies of the drainage of the cerebrospinal fluid into the lymphatic system. Acta otolaryng. 76 (1973) 156 - 161

W. Arnold, K.-H. Vosteen — Zur Physiologie von Perilymphe und Endolymphe. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Bd. 5, Thieme-Verlag Stuttgart, 1979

A. Axelsson — The vascular anatomy of the cochlea in the guinea pig and in man. Acta otolaryng. Suppl. 243 (1968)

A. Axelsson — The cochlear blood vessels in guinea pig of differnt ages. Acta otolaryng. 72 (1971) 172 - 181

A. Axelsson, D. Vertes — Vascular histology of the guinea pig cochlea. Acta otolaryng. 85 (1978) 198 - 212

K. Balogh, E. Koburg — Der Plexus cochlearis. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 185 (1965) 638 - 644

C. Beck — Die anatomischen Gegebenheiten für die therapeutische Beeinflußbarkeit am Innenohr. Laryng. Rhinol. 56 (1977) 350 - 356

L.-F. Bélanger — Autoradiographic detection of $^{35}S$ in membranes of inner ear of rats. Science 118 (1953) 520

J. Berendes, R. Link, F. Zöllner — Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Bd. 5 und 6, Thieme-Verlag, Stuttgart 1979-80

T. Bersin — Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Akad. Verlagsges., Frankfurt 1963, speziell S. 94 - 96, 104 - 112, 362 - 374

W. Börner — Speicheldrüsenfunktions- und Lokalisationsdiagnostik mit Radionukliden. In: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. 15, Teil 2, Springer-Verlag, Heidelberg 1978

S.K. Bosher, C. Smith, R.L. Warren — The effect of ethacrynic acid on the cochlear endolymph and stria vascularis. Acta otolaryng. 75 (1973) 184

S.K. Bosher — The nature of the ototoxic actions of ethacrynic acid upon the mammalian endolymph system. I. Functional aspects. II. Structural-functional correlates in the stria vascularis. Acta otolaryng. 89 (1980) 407 - 418 / 90 (1980) 40 - 54

M. Burg, L. Stoner — Renal tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. Ann. Rev. Physiol. 38 (1976) 37 - 45

I.H. Buttfield, J.C. Wrench et al — Intravenous perchlorate in brain scanning. Effects on choroid plexus and lesion visibility. J. nucl. Med. 14 (1973) 543 - 545

L.G. Duckert, A.J. Duvall — Cochlear communication routes in the guinea pig - Spiral ganglia and osseous spiral laminae: An electron microscope study using microsphere tracers. ORL 86 (1978) 434 - 447

A.J. Duvall
C.A. Quick
C.R. Sutherland
Horseradisch peroxidase in the lateral cochlear wall.
Arch. otolaryng. 93 (1971) 304 - 316

W. Eckelman
G. Meinken
P. Richards
The chemical state of $^{99m}Tc$ in biomedical products. I + II.
J. nucl. Med. 12 (1971) 596 - 600 / 13 (1972) 577 - 581

A. Forge
Observations on the stria vascularis of the guinea pig cochlea and the changes resulting from the administration of the diuretic furosemide.
Clin. otolaryngol. 1 (1976) 211 - 219

A. Forge
Freeze-fracture studies of the inner ear following administration of diuretics to guinea pigs.
Symposiumsband der Farbwerke Hoechst AG.
"Ototoxic side effects of diuretics", 1981

K. Franke
Fine structure of the tissue lining the cochlear perilymphatic space against the bony labyrinthine capsule.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 222 (1979) 161 - 167

W. Giebel
H. Kaupp
J. Kommoss
Zur Ausbreitung löslicher Substanzen nach Applikation in Perilymphe und Liquor.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 213 (1976) 447 - 448

K. Graf
G. Poretti
Die Entstehung der Perilymphe.
Pract. otorhinolaryng. 12 (1950) 351

I.E. Hawkins
L.-G. Johnsson
R.E. Preston
Cochlear microvasculature in normal and damaged ears.
Laryngoscope 82 (1972) 1091 - 1104

M.T. Hays
F.A. Green
In vitro studies of $^{99m}$Tc-pertechnetate binding by human serum and tissues.
J. nucl. Med. 14 (1973) 149 - 158

D.E. Hughes
J.T.Y. Chou
The origin of the perilymph of the inner ear.
Life Sci. 2 (1963) 107 - 111

E. Hultcrantz
C. Angelborg
Cochlear blood circulation studies with microspheres.
ORL 40 (1978) 65 - 76

K. Jahnke
Verteilung intrathekal applizierter Peroxydase in der Meerschweinchen-Cochlea.
Arch. klin. exp. Ohr-Nas-Kehlk-Heilk, 202 (1972) 418 - 422

K. Jahnke
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Permeabilitätsbarrieren des Innenohres.
Arch. klin. exp. Ohr-Nas-Kehlk-Heilk. 204 (1973) 199 - 216

K. Jahnke
K. Gorgas
The permeability of blood vessels in the guinea pig cochlea.
Anat. Embryol. 146 (1974) 21 - 31

K. Jahnke
The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions in the guinea pig inner ear.
Acta otolaryng. Suppl. 336 (1975)

S.K. Juhn
J. Guzowski
The passage of intracisternally injected albumin und urea into perilymph.
Acta otolaryng. 76 (1973) 313 - 318

S.K. Juhn
J. Pearce
J. Guzowski
Sodium exchange time of perilymph.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 212 (1976) 213 - 214

W. Jung
K. Roßkopf
Evoked Response Audiometry (ERA) am Meerschweinchen vor und nach Lasix-induziertem Hörsturz.
Laryng. Rhinol. Otolog. 54 (1975) 411

W. Jung
Zur Resorptionskinetik der cochleären Perilymphe, gemessen mit Radionucliden nach minimaler Störung.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 211 (1975) 113 - 127

W.K. Jung
Results in evaluating cochlear kinetics of carbon labelled metabolites.
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 100 (1979) 207 - 214

W. Jung
F. Schön
Diuretikawirkungen an der Cochlea.
In: J. Rosenthal, H. Knauf "Diuretika", edition medizin, Weinheim 1980

W.K. Jung
F. Schön
Radionuclide in der Innenohr-Forschung- ein Überblick.
1981 in Vorbereitung.

W.K. Jung
Funktionelle Untersuchungen am Innenohr unter Diuretika-Einfluß.
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 1981 in Vorbereitung.

B. Kellerhals — Pharmacology of perilymph production. ORL 36 (1974) 332 - 343

B. Kellerhals — Perilymph production and cochlear blood flow. Acta otolaryng. 87 (1979) 370 - 374

R.D.W. Kemmitt, R.D. Peacock — The chemistry of manganese, technetium and rhenium. Pergamon Texts in Inorganic Chemistry Vol. 22, Oxford 1975.

R.S. Kimura, H.F. Schuknecht, C.Y. Ota — Blockage of the cochlear aqueduct. Acta otolaryng. 77 (1974) 1 - 12

R.S. Kimura, C.Y. Ota — Ultrastructure of cochlear blood vessels. Acta otolaryng. 77 (1974) 231 - 250

R.S. Kimura, H.F. Schuknecht, C.Y. Ota, D.D. Jones — Obliteration of the ductus reuniens. Acta otolaryng. 89 (1980) 295 - 309

R. Kinne — Control mechanismus in active chloride transport. Symposiumsband der Farbwerke Hoechst AG "Ototoxic side effects of diuretics". Reinhartshausen, 9. - 11.4. 1981.

E. Kley — Zur Herkunft der Perilymphe. Z. Laryng. Rhinol. 30 (1951) 486 - 502

E. Koburg
B. Maass
Durchblutung des Innenohres.
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik, Bd. 5, Thieme-Verlag, Stuttgart 1979

T. Konishi
P.E. Hamrick
P.J. Walsh
Ion transport in guinea pig cochlea.
I. Potassium and sodium transport.
Acta otolaryng. 86 (1978) 22 - 34

T. Konishi
P.E. Hamrick
Ion transport in the cochlea of guinea pig.
II. Chloride Transport.
Acta otolaryng. 86 (1978) 176 - 184

J. Kusakari
T.H. Comegys
I. Thalmann
R. Thalmann
Effects of ethacrynic acid, furosemide, and ouabain upon the endolymphatic potential and upon high energy phosphates of the stria vascularis.
Laryngoscope 88 (1978) 1 - 26

M. Lawrence
The function of the spiral capillaries.
Laryngoscope 81 (1971) 1314 - 1322

M. Lawrence
In vivo studies of the microcirculation.
Adv. Oto-Rhino-Laryng. 20 (1973) 244 - 255

M. Lawrence
Direct visualization of living organ of Corti and studies of its extracellular fluids.
Laryngoscope 84 (1974) 1767 - 1776

D.J. Lim
Ultrastructural and cytochemical investigation of the endolymphatic sac and stria vascularis following diuretic ototoxicity.
Symposiumsband der Farbwerke Hoechst AG.
"Ototoxic side effects of diuretics" 1981.

M.S. Lucci
D.G. Warndock
Effects of anion transport inhibitors on NaCl reabsorption in the rat superficial proximal convuluted tubule.
J. clin. Invest. 64 (1979) 570 - 579

M.C. McGahan
T. Yorio
P.J. Bentley
The mode of action of bumetanide: inhibition of chloride transport across the amphian cornea.
J. Pharmacol. exp. Ther. 203 (1977) 97 - 102

Z. Mnich
Permeability of Reissner's membrance in the isolated ear of the guinea pig.
Acta otolaryng. 71 (1971) 27 - 33

D.H. Moscovitch
R.P. Gannon
C.A. Laszlo
Perilymph displacement by cerebrospinal fluid in the cochlea.
Ann. Otology 82 (1973) 53 - 61

M Münzel
K. Hochstraßer
H. Eichner
Zum Verhalten von Technetium-99m in den Kopfspeicheldrüsen.
Z. Laryng. Rhinol. 52 (1973) 818 - 821

J.B. Nadol
Intercellular fluid pathways in the organ of Corti of cat and man.
Ann. Otol. 88 (1979) 2 - 11

M. Perlmutter
H.A. Levey
Thyroid gland and antihyroid drugs.
In: J.R. Di Palma: Drill's Pharmacology in Medicine, Mac Graw Hill 1970, Chapt. 69, S. 1433 - 1461

D.A. Pike
S.K. Bosher
The time course of the strial changes produced by intravenous furosemide.
Hearing Res. 3 (1980) 79 - 89

G. Portmann
M. Portmann
H.C.M. Barjon
L'utilisation des isotopes radioactifs dans la physiologie des liquides labyrinthiques.
Acta otolaryng. 44 (1954) 532

U. Postulka
Versuche zur Stabilisierung der Mikrophonpotentiale der Meerschweinchen-Cochlea unter Perfusion des Perilymphraumes.
Dissertation, Universitäts-HNO-Klinik Würzburg, 1977.

S. Rauch
Biochemie des Hörorgans.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1964

K. Ritter
Angioarchitektonik und Vasomotion der Gefäßstrombahn der Cochlea.
Habilitationsschrift, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz 1974

B.M. Sagalovich
M.V. Seniukov
Dynamics of the permeability of the hemato-labyrinth barrier to radioactive phosphorus.
Biull. eksp. Biol. Med. (UdSSR) 66 (1968) 18 - 20

L. Schreiner
Untersuchungen mit markierten Stoffen zur Durchgängigkeit des Aquaeductus cochleae.
Arch. klin. exp. Ohr-Nas-Kehlk-Heilk. 182 (1963) 587 - 590

L. Schreiner — Experimentelle Untersuchungen über die Bildungsstätten und den Stoffaustausch der Perilymphe. Acta otolaryng. Suppl. 212 (1966) 1 - 56

E.A. Schnieder — A constribution to the physiology of the perilymph. Part I: The origins of perilymph. Part II: Cochlear and cerebral blood flow. Ann. Otology 83 (1974) 76 - 83, 247 - 253

H. Silverstein — Biochemical and physiological studies of the endolymphatic sac in the cat. Laryngoscope 76 (1966) 498 - 512

M. Sohtell — Electrochemical forces for chloride transport in the proximal tubules of the rat kidney. Acta physiol. scand 103 (1978) 363 - 369

B. van Stappen — Kontinuierliche Kinetikmessungen an der Cochlea (Meerschweinchen) mit dem Tracer Natrium-22. Dissertation, Universitäts-HNO-Klinik Würzburg, 1981, noch nicht abgeschlossen.

T. Zeuthen
M. Ramos
J.C. Ellory — Inhibition of active chloride transport by piretanide. Nature 273 (1978) 678 - 680

Herrn Professor Dr. med. W. Kley als Direktor der HNO-Klinik danke ich für sein Interesse und für die freundliche Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. med. H. Wullstein als ehemaligen Direktor der HNO-Klinik danke ich für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichneten experimentellen Arbeitsmöglichkeiten.

Herrn Dr. rer. nat. W. Jung danke ich für die Einführung in die Operationstechnik und für die immer wieder gewährten Ratschläge in experimentellen und theoretischen Fragen.

## Lebenslauf

Am 17.6.1949 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Heinz Schunck und der Zahnärztin Erika Schunck, geb. Klauwell in Bochum geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule Bochum-Stiepel von 1955 - 1960 wechselte ich auf das Staatliche altsprachliche Gymnasium Bochum, wo ich im Sommer 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Strasbourg. Zum SS 1971 wechselte ich zur Universität Bochum. Hier legte ich im SS 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem WS 1972/73 die ärztliche Vorprüfung ab.

Den klinischen Teil des Studiums setzte ich an der Universität Würzburg ab SS 1973 fort. Im Sommer 1976 bestand ich hier die ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ochsenfurt und an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg.

Vom Februar 1978 bis April 1979 leistete ich als Stabsarzt meinen Wehrdienst ab.

Seit April 1979 bin ich als Assistent an der Universitäts-Augenklinik Würzburg tätig.

Hans Peter Schunck